

DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD: UN TRASTORNO NEUROPSIQUIÁTRICO

(ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVITY: A NEUROPSYCHIATRIC DISORDER)

Germán Puerta Baptiste*

Se presenta una evolución del concepto de TDAH y los orígenes de su probable marco biológico. Se delinean aspectos neurofisiológicos de la atención. Se revisan varios modelos biológicos del TDAH, áreas anatómicas, neurotransmisión y circuitos. En base al correlato biológico y clínico, se discuten aspectos de su farmacoterapia.

Palabras Clave: TDAH, atención, corteza, núcleos, estimulantes, metilfenidato.

An evolution of the concept of ADHD is presented, along with the origins of its probable biology. Neurophysiological aspects of attention are outlined. Several biological models of ADHD are reviewed, anatomic areas, neurotransmission and circuits. Correlation of biology, clinic and pharmacotherapy is studied.

Key words: ADHD, attention, cortex, nucleus, stimulants, methylphenidate.

"Jamás he odiado a tus semejantes. La actividad del hombre está demasiado dispuesta a relajarse; acabaría por complacerse en un reposo absoluto; y ésta es la razón de que me agrada poner a su lado un compañero que lo excite; que obre y tenga que conducirse como un demonio"

Goethe

INTRODUCCIÓN

Se aborda el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) con base a la relación de su probable neurofisiología con la clínica y el manejo psicofarmacológico. Aunque sus síntomas son algo más polimorfos que los aceptados por las clasificaciones actuales, se prefiere el término TDAH (DSM-IV, 1994)¹, cuestionado por ciertos autores⁽⁶⁷⁾. El Trastorno por Déficit de Atención (TDA), puro y sin hiperactividad, no se incluye en manuales diagnósticos, como la Clasificación Francesa de Trastornos Mentales del Niño y del Adolescente, 1987⁽³¹⁾, es inespecífico en en la CIE-10 (OMS, 1992)⁴⁰ y en en el DSM-IV. El presente artículo actualiza otras revisiones anteriores del autor sobre el tema^(44, 45, 47)

* Psiquiatra infantil

Puerta G.

El material se presenta en dos partes: 1) Elementos neurofisiológicos de la atención, y 2) TDAH, sinónimos, criterios diagnósticos, comorbilidad, posible embriología, modelos neurofi-siopatológicos, neurotransmisión, correlato bioclínico, y psicofármacos.

ELEMENTOS NEUROFISIOLÓGICOS DE LA ATENCIÓN

Definición. Atención es la capacidad del individuo para enfocar y concentrar su mente en algún aspecto del entorno o de la mente misma, así como para responder selectivamente a determinados estímulos.

Comprende un sistema de selección de la información principal; concentración y su mantenimiento o vigilancia; modulación de su intensidad; codificación y cambios de direccio-nalidad, flexibles y adaptativos⁽³⁷⁾. Hace más de 20 años^(42,75) se establecieron cuatro componentes de la atención:

1. Selectividad. Capacidad de seleccionar una fuente de información por encima de otra. Es función del Hemisferio izquierdo, predomino parietal con aportes temporales, frontales y límbico-estriados. El Cuerpo Estriado lo forman Núcleo Caudado, Putamen, *globus pallidus* y Cápsula Interna.

Mientras que el hemisferio derecho es dominante como mediador de la atención y sirve a ambos campos hemiespaciales, ofreciendo una matriz estructural, el hemisferio izquierdo es más importante para enfocar la atención en ráfagas cortas.

2. Vigilancia o concentración. Es la capacidad para sostener la atención. Es función del Lóbulo parietal derecho y sus conexiones circundantes.

3. Límite. La atención no es ilimitada en su alcance. Solamente puede manejar una variedad finita de estímulos auditivos: 7 ± 2 , según la clásica Regla de Miller. Probablemente es una función del Hemisferio izquierdo, lóbulo parietal, para modular la duración del estímulo auditivo-verbal.

4. Facilidad para desatender. Es poder registrar nueva información, cuya importancia sobrepase a la actual. Esta flexibilidad mental, masque estado de alerta, puede describirse como capacidad para desatender. Requiere tres dispositivos anátomo-cognoscitivos para movilizar y orientar la atención visuoespacial⁽⁶⁴⁾:

a. Desconexión en Lóbulo temporal

b. Reubicación en Mesencéfalo

c. Conexión en Tálamo

Según el profesor Llinás^{<32>}, "El Tálamo se asimila a un centro funcional que opera como puerta de entrada a la corteza, es un sitio capaz de manejar maravillosamente, por medios intrínsecos, estados funcionales tales como el sueño y el despertar o también modular y guiar la atención".

Los lóbulos frontales permiten dejar de atender a estímulos de menor importancia. El derecho, en coordinación con el Cuerpo Estriado homo-lateral, inhibe acciones indeseables que resulten en respuestas inapro-piadas a estímulos. Lesiones en lóbulo frontal causan perseveración.

Mesulam explica, en 1981, los mecanismos de la red de cuatro sistemas para dirigir la atención hacia el mundo exterior⁽³⁵⁾: La Corteza Parietal derecha aporta un mapa espacial del mundo; los Lóbulos Frontales almacenan una representación de los programas óculo-motores para explorar

ese mundo; el giro Cíngulo regula la distribución espacial de motivos y energía de impulsos; y la formación Reticular mantiene el nivel global de excitación.

Se compara en forma gráfica la función de dichas cuatro redes a algún programa de computador, cuya pantalla trace coordenadas y líneas de movimiento como, por ejemplo, en un sofisticado sistema de teleobjetivo dirigido con zoom. Se configura así una central de convergencia, reentrada y redistribución de la información. "En teoría cerebral, construir un entendimiento implica en nuestras mentes la construcción de una representación geométrica interna de las relaciones en el mundo externo", dice Llinás⁽⁴¹⁾.

En 1990, Mesulam⁽³⁶⁾ amplía su modelo de redes neurocognoscitivas extensas. Así, los lóbulos parietales interactúan con áreas: a) límbicas, tales como Cíngulo y prosencéfalo (diencéfalo y telencéfalo); b) sensitivas, como el núcleo posterior del tálamo o el pulvinar y corteza polimo-

dal; c) reticulares, como Tálamo in-tralaminar, Rafe del tallo y Locus Coeruleus; y d) motoras del colículo superior y los campos frontales su-praorbitales. Esta malla permite coordinar funciones de motivación, excitación, asociación y ejecución.

El correlato anatómico de Mirsky, Anthony y cois.⁽³⁷⁾ sitúa al enfoque de los sucesos ambientales en Corteza Parietal inferior, precisamente en giro supramarginal o área 40 y en angular o área 39 de Brodmann, y Corteza Temporal superior o área 22. La Corteza Parietal inferior y el cuerpo Estriado ejecutan las respuestas. Mantener el foco de atención en aspectos específicos del entorno requiere tanto de la formación Reticular como de los Núcleos Talámicos de la línea media. La codificación de estímulos se realiza en Amígdala e Hipocampo. Por último, la capacidad de transportar una característica del entorno a otra se realiza en Corteza Prefrontal.

Entre los circuitos frontales subcorticales relacionados con conducta humana⁽²⁾ con trastornos neuropsi-

Tabla 1

Selectividad Vigilancia o Concentración	Selección de Fuente de Información	<i>Hemisferio Izquierdo > Lóbulo Parietal</i> Conexión: Temporales, frontales y límbico-estriadas
Limite	Mantenimiento	Lóbulo Parietal Derecho y conexiones
	Manejo de número limitado de estímulos	<i>Hemisferio Izquierdo > Lóbulo Parietal</i> Duración estímulo audiovisual
Facilidad para desatender	Permite atender a nuevos estímulos o información	Lóbulos Frontales derecho + Cuerpo Estriado: Inhiben actos inapropiados (perseveración)

i J, en Yudofsky & Hales: Neuropsychiatry, 1992)

Puerta G.

quiátricos⁽³⁴⁾, se señalan lesiones en: Corteza Prefrontal dorsolateral, que producen, entre otros, perseveración; y en Corteza Orbito-frontal, que causan desinhibición, impulsividad, indiscreción, irritabilidad y labilidad. Este , último circuito, órbito-frontal, parecería relevante en el TDAH, al comprometer funciones de restricción social y conducta cívica.

Esencial para mantener la conciencia y la atención es el Sistema Reticular Activador Ascendente o SRAA. Está comprendido por núcleos: a) centro-mediales; b) de la línea media; c) reticulares; y d) anteriores, que al ascender (de ahí su nombre) se extiende dentro del Tálamo e Hipotálamo. Al SRAA afluyen señales de los ambientes externo e interno, para permitirle un nivel global de excitación y alerta.

Sunder, 1992,⁽⁶³⁾ propone un esquema simplificado de la atención: El SRAA alerta a la Corteza cerebral. Allí, la región Parietal derecha registra, elabora y procesa el aporte sensitivo auditivo-visual y lo compara rápidamente con el banco de experiencias previas. Las conexiones con lóbulos frontales influyen en las funciones de motivación y activan la orientación, la conducta motora y nuevamente al SRAA. Se inhiben estímulos secundarios o distractores, prestándose atención y concentración a aquellos básicos o primordiales, como lo afirma Posner⁽⁴²⁾ al referirse a la desatención, dentro de su componente de flexibilidad.

TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD (TDAH).

Trastorno de etiología desconocida y alta prevalencia, entre 6 y 9% de los niños escolares. Se asocia a dificulta-

des cognoscitivas que afectan casi todo aspecto de la vida, incluyendo aprendizaje, trabajo, relaciones interpersonales y aflicción intrapsíquica. Puede cursar con depresión, ansiedad y manifestaciones antisociales. El reciente reporte de persistencia del síndrome hasta en 50% de adultos jóvenes, quienes padecieron del TDAH en su niñez⁽⁶⁹⁾, parecería algo elevado.

Descrito como entidad clínica en 1854, el TDAH ha sido conocido con varios sinónimos, según su: a) Etiología: síndrome de daño cerebral (Strauss & Lehtinen, 1947); daño cerebral mínimo (Gesell & Amatruda, 1949); disfunción cerebral mínima (Clements, 1962). b) Conducta: síndrome hiper-kinético (Heinrich Hoffmann, 1854); síndrome del niño hiperactivo (Stewart, 1966). c) Etiología y conducta: síndrome cerebral del niño hiperactivo (GAP, 1966); hiperkinesia, inestabilidad psi-comotriz (Clasificación Francesa, 1987); trastorno hiperkinético (CIE-10, 1992); trastorno por déficit de atención e hiperactividad (DSM-IV, 1994)

Criterios diagnósticos

Además de sus dos criterios diagnósticos básicos: desatención e hiperactividad/impulsividad (DSM-IV), el TDAH puede cursar con problemas específicos de aprendizaje e inteligencia normal; alteraciones de conducta; inmadurez; déficits perceptuales, motrices o de coordinación; dificultades interpersonales; baja autoestima; escasa tolerancia a la frustración; fracaso social, académico y/o lúdico^(43,44,46). Otros síntomas incluyen variación en rendimiento de tareas, desorganización, incapacidad para trazar o seguir un plan, dificultad para cambiar la programación de actividades si es necesario, y deficiencia en la conducta gobernada

por reglas. Estas manifestaciones se han asociado a anomalías en los sistemas frontales, en particular los "sistemas ejecutivos"⁽³⁰⁾.

El TDAH persiste más en adultos abusadores de sustancias psicoactivas y es prevalente en drogadictos que buscan tratamiento, aunque sin diferencias en su preferencia por alguna droga. De manera que niños con TDAH están en riesgo significativamente alto de seguir un curso específicamente negativo, marcado por atrasos antisociales y relacionados a sustancias. Sin embargo, 50 a 70% de niños afectados no tienen trastorno de conducta⁽³³⁾.

Fisiopatología

Aunque muchos niños con TDAH presentan disfunción neuropsiquiátrica, su etiología aún no se ha establecido. Los famosos "signos blandos" neurológicos a la edad de 7 años parecen, hoy día, estar más relacionados con ansiedad, abandono y depresión que con el mismo trastorno⁽⁵⁴⁾.

En 1917, se reportó que adultos con secuelas de encefalitis letárgica presentaban desatención e impulsividad. En 1937, Charles Bradley publicó un trabajo sobre la conducta de niños que recibieron benzedrina, que constituyó el comienzo de la psicofarmacología infantil⁽⁴⁾. En 1940, se evaluó la utilidad del mismo producto, sulfato de amfetamina, para mejorar el rendimiento escolar en niños⁽⁵⁾.

Las anomalías inespecíficas del EEG aparecen en especial si el compromiso psiquiátrico es severo. Alrededor del 50% de niños con TDAH tienen EEG anormal, frente a solo 15 a 20% de niños no hiperactivos, lo cual podría apoyar al diagnóstico. En niños afectados, puede registrarse un excesivo grado de ondas lentas y puntas epileptiformes, témporo-oc-

ipitales⁽⁵⁸⁾. Un estudio reciente en TDAH, reporta aumento de ondas theta (4-8Hz) y delta (<3Hz), frontales y parietales; afirma que a menor edad, más anormal es el EEG, y que hay una mejoría clínica natural como proceso de desarrollo⁽²⁹⁾.

Los modelos neurofisiológicos de la atención permiten precisar algunas variedades del TDAH en la infancia y plantean una terapia más racional. Actualmente se piensa que anomalías finas en la regulación de la plasticidad del cerebro en desarrollo, pueden correlacionarse con Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC), esquizofrenia, Síndrome de la Tourette, o TDAH.

Si se tardó más de 30 años en identificar el factor de crecimiento neuronal, NGF, bastaron solo tres meses para aislar ya al tercer miembro de la familia, la neurotrofina-3 o NT-3 (71). Algunos receptores pueden activar proteína kinasa al unirse a residuos de tirosina en las enzimas; estas tirosina kinasa regulan el crecimiento y la diferenciación celular cuando se activan factores neurotróficos como el NGR⁸.

Después de la fecundación, en estadio de blástula, prolifera el ectodermo neural gracias a una mayor inducción del mesodermo circundante con sus señales físicas, químicas o macromoleculares. Los neuroblastos se dividen exponencialmente y comienzan su migración, desde regiones subventriculares del cerebro hacia zonas más superficiales de la corteza, a través de la glía o matriz arquitectónica, por acción de la astrotactina. Esta migración es bastante rápida entre las semanas 7 a 16 del embarazo; al sexto mes, avanzan los neuroblastos hasta 5 micrones/día, alrededor de proteínas, para llegar a la

Puerta G.

subplaca Blanca/Gris en el giro Cín-gulo. Si dicha migración es anormal, pueden ocasionarse problemas de retardo mental, trastornos del desarrollo asociados a epilepsia y ciertos casos de autismo.

Toda célula del organismo contiene el mismo DNA, copia del genoma. Los genes individuales contienen elementos reguladores que permitan su expresión selectiva durante el desarrollo y la adultez. Durante el desarrollo, la expresión secuencial de jerarquías de proteínas activadores y represoras depende de la distribución de moléculas con señales críticas dentro del embrión. El resultado es la diferente expresión del gene en las células. Genes en silencio durante fases particulares del desarrollo podrían...no activarse, por cambios en la estructura de su cromatina⁽²⁶⁾.

Las sinapsis o "puntos de contacto", como las dibujó Freud⁽¹⁵⁾ en su Proyecto (1895), se multiplican con rapidez y alcanzan su máximo nivel de crecimiento hacia los 18 meses de edad, momento en el que precisamente se logran algunas habilidades simbólicas, como el lenguaje! Se postula que niños con TDAH pudieran haber tenido disminución de la redundancia sináptica o de la sinapto-poyesis en períodos tempranos del desarrollo neuropsicológico⁽¹⁰⁾.

El desarrollo neuropsicológico se correlaciona con el proceso de mielinización de los axones neuronales, desde el período prenatal, niñez y adolescencia, aunque el cerebro del niño tenga una apariencia macroscópica igual al adulto. Por ser la región prefrontal una de las últimas en mielinizarse, más lentamente en niños que en niñas, y controlar funciones psicológicas básicas, mantener secuencias y motivación, se ha llegado a suponer un origen prefrontal en el

TDAH^{<62)}. Debido a que no hay una localización anatómica definitiva de los síntomas de este trastorno, algunos prefieren el término *sistemas frontales*, en vez de funciones del lóbulo frontal⁽³⁰⁾.

Otro posible substrato fisiopatológico del TDAH sería una disfunción del hemisferio derecho, dada su especialización como mediador de los procesos de atención⁽²²⁾. Si bien el hemisferio izquierdo maneja en particular al campo hemiespacial derecho, el hemisferio derecho parece surtir a ambos campos; se explica así cómo una lesión derecha causa desatención, lo cual no sucede siempre en caso de lesión izquierda. Esto se demuestra en pruebas de ejecución visoespacial aplicadas a niños con lesiones en uno u otro de sus hemisferios. Según su localización, las lesiones frontales se traducen en fallas de atención:

a) Dorsolateral. Origina desatención; fallas en inicio de la actividad motriz o en su persistencia, así como defectos en iniciación e inhibición de respuestas.

b) Medial. Hay menor inhibición de respuestas; cursa con desatención y negligencia.

El déficit de atención refleja una incapacidad para filtrar estímulos, fenómeno que genera distractibilidad, como se observa en lesiones de la región órbito-frontal⁽¹⁶⁾. Las alteraciones de la corteza frontal en el TDAH están, a su vez, influenciadas por fallas en ganglios basales (caudado, putamen, globus pallidus, entre otros). La Resonancia Magnética revela núcleos derechos menores que los izquierdos, a diferencia de los niños normales quienes muestran una asimetría inversa. Las aferencias que los núcleos caudados reciben de la cor-

teza para tareas de atención, con una anomalía anatómica de ganglios basales, respaldan la hipótesis de disfunción del hemisferio derecho en el TDAH⁽¹⁰⁾.

La hiperactividad usual en niños o adultos con trastorno de atención es probablemente debida a un control cortical anormal sobre la función de los ganglios basales⁽⁸⁾. Si estos son disfuncionales, ocasionan fallas en la apertura del aporte sensitivo al sistema motor, que contribuyen al TDAH⁽²³⁾. No se activan estímulos que preparen una acción efectiva ni se inhiben las respuestas inapropiadas. Las lesiones frontales pueden causar per-severación motora que semeja hiper-kinesia, con repetición innecesaria de respuestas emitidas previamente⁽⁹⁾. Estas alteraciones neurofisiológicas encuentran su correlato preciso con los criterios diagnósticos del trastorno (DSM-IV): Desatención;

hiperactividad-impulsividad. Sin embargo, pruebas de laboratorio anormales en respuestas impulsivas, atención y solución de problemas, consideradas funciones ejecutivas de sistemas frontales, no son exclusivas del TDAH. Estas pueden ser aún más prevalentes en niños con trastornos del aprendizaje⁽³⁰⁾.

Sistemas neurotransmisores

Los sistemas Noradrenérgico (NE) y Dopaminérgico (DA) parecen ser de importancia en la fisiopatología del TDAH. El sistema NE asciende desde el Locus Coeruleus, en el ángulo superior del piso del cuarto ventrículo, hacia la corteza. El sistema DA lo hace desde el segmento ventral me-sencefálico, con fibras mesoestriadas y mesocorticales.

En el desarrollo embrionario, las neuronas DA mesencefálicas expresan dopamina y su precursor, tiramina-

hidroxilasa, mucho antes que al DAT o transportador de dopamina. Este último es una proteína de 619 aminoácidos, de la familia de transportadores de membrana, Sodio/Cloro dependiente. El DAT es de importancia en relación con los psicoestimulantes. Los genes de los trayectos dopa-minérgicos fueron primero explorados con el éxito clínico del metilfenidato, el cual inhibe al DAT1. Puesto que el sistema DA tiene que ver con los mecanismos de gratificación, los genes que controlan la función DA han surgido como candidatos potenciales en TDAH y en la vulnerabilidad a adicciones. El que más ha causado entusiasmo en los estudios genéticos moleculares ha implicado al DAT1 y al gene receptor dopamínico D4 (DRD4), ambos asociados positivamente al TDAH⁽⁴⁹⁾.

Un tercer sistema, serotoninérgico (5-HT), que asciende desde tallo cerebral y mesencéfalo, parece tener menos importancia en la patogénesis del TDAH. La 5-HT es primordial; en la modulación de actividad, atención, memoria y aprendizaje⁽⁷⁴⁾. Se conoce que la captación y acumulo de serotonina en las plaquetas sanguíneas están ya bien desarrolladas en la niñez temprana⁽⁵⁶⁾. Como parte del desarrollo, la 5-HT disminuye durante la infancia y se confirma en el descenso de su metabolito, ácido 5-hidroxi-indol-acético o 5-HIAA⁽⁵¹⁾.

La disfunción de estos tres sistemas, en especial DA, es bastante clara en el TDAH. La eficacia de los estimulantes ha llevado a la hipótesis farmacológica de que el trastorno es resultado de la disminución de DA en el cerebro⁽⁸⁾.

Imagenología

La regulación de la actividad neuronal, por neurotransmisores en corte-

Puerta G.

za e hipocampo, se altera en el TDAH. En adultos afectados, la "Pornografía por Emisión de Positrones o PET sean revela disminución del metabolismo de glucosa en áreas corticales asociadas al control de atención y actividad motora⁽⁷³⁾. También muestra que la activación de corteza órbito-frontal, en respuesta a estímulos, es en parte mediada por DA, la cual está reducida en niños con TDAH.

La Tomografía de Emisión de Fotón Único o SPECT permite evaluar cambios funcionales en flujo sanguíneo, volumen, densidad de receptores y actividad metabólica, en contraste con la información estructural dada por el TAC y la Resonancia Magnética. Se aprecian modificaciones de función, en tejidos de morfología normal, que pueden expresarse clínicamente. Los estudios de perfusión cerebral se iniciaron con el ánimo de encontrar los trastornos funcionales causantes de síntomas neuropsiquiátricos⁽²⁸⁾.

En el TDAH, los hallazgos del SPECT ofrecen cierta controversia, quizás por falta de casuística numerosa. Si bien se reporta hipoperfusión frontal con sospecha de disfunción, la cual permite desinhibición⁽²⁷⁾, el autor ha encontrado, en una pequeña serie de niños con TDAH (no publicada), aumento de la fijación del radiotrazador (HMPAO-Tc 99m) a nivel de lóbulos frontales.

Correlación bioclinica del TDAH

Los criterios diagnósticos básicos ya mencionados (DSM-IV) resultan estrechos al tratar de precisar los matices y comorbilidad del trastorno. Gracias a investigaciones neuropsicológicas, se ha obtenido una aproximación diferencial de tipo bioclínico.

El TDAH no refleja una lesión anatómica circunscrita, sino más bien una demora selectiva en la maduración

del S.N.C., siendo sus variantes de carácter disfuncional. Se ha propuesto⁽⁷⁾ una correlación biológica y clínica que abarque los principales patrones sintomáticos del trastorno, incluyendo guías terapéuticas, (ver tabla)

1) Niños con dificultades en estimulación, vigilancia o manejo de la atención sugieren disfunción reticular, del SRAA. Aquellos menores, bien conocidos por sus profesores, se aburren con gran facilidad en el salón de clase, durante sus descansos o aún en el juego. Cambian constantemente de actividad, casi siempre inconclusa o improductiva; se agitan con facilidad; fracasan en tareas que exijan continuidad y tienen problemas de sueño.

2) En problemas de producción y pérdida parcial de habilidad para coordinar acciones (dispraxia), sin poder evitar o suprimir otros movimientos asociados a alguno voluntario (sin-cinesias), con posturas bizarras e inmaduras, más que todo izquierdas, hay disfunción frontal o fronto-estria-tal. Esta hipótesis concuerda con la reducción de volumen en regiones del Cuerpo Caloso, disminución del 5% en el volumen total del cerebro, y la ausencia de asimetría entre los núcleos caudados en niños con TDAH, en la Resonancia Magnética⁽¹⁰⁾. Es el niño hiperactivo, impulsivo e hipomaniaco, con fallas en pruebas de clasificación como el WISC-3; esta última puede orientar hacia las áreas de disfunción cerebral: Izquierda, con baja del CI verbal; o derecha, con disminución del CI de ejecución.

3) Hay niños con CI subnormal, dificultades serias en matemáticas, pobre función visuoespacial, lenguaje monótono que no varía según el tema que traten de expresar (aproso-dia), falta de sentido adecuado del tiempo o incapacidad para percibir

correctamente las emociones de los demás. Esas fallas corresponden a disfunción cortical en regiones temporal superior y parietal inferior. En 1.056 niños con TDAH se estudió la relación entre CI y EEG⁽²¹⁾. Aquellos con CI mayor de 68, tenían EEG anormal en 62% de los casos; otros con CI inferior a 68, EEG anormal en el 63%; y los niños con CI normal mostraban solo 51% de EEG anormal. Niños mayores de 12 años presentaban menor índice de anomalías en sus trazados.

4) El TDAH caracterizado por niños negligentes con mala orientación, problemas de recepción e interpretación de signos emocionales y sociales, de aspecto retraído, mal contacto visual, déficits auditivos y visuales, y dificultades para reproducir figuras complejas, apunta hacia disfunción parietal posterior. Tienen menos compromiso motor.

La diferenciación cuidadosa entre estas cuatro variedades bioclínicas del TDAH permite precisar los procedimientos diagnósticos, neuropsico-lógicos e imagenología (PETy SPECT). La idea es poder escoger el tratamiento específico para cada forma del trastorno. El primer grupo, con

disfunción del SRAA, logra hasta 80% de mejoría sintomática con psicoestimulantes. Los otros tres grupos se benefician un poco menos con estos fármacos, razón por la que se emplean, entre otros, antidepresivos tri-cíclicos tipo desipramina, de la familia de las aminas secundarias⁽⁶⁴⁾. La fluoxetina, inhibidor selectivo de la recaptura de 5-HT, ha logrado un control sintomático moderado en 60% de los casos, ofreciendo alternativas en cuadros resistentes⁽²⁾.

FARMACOTERAPIA

Iniciado hace 62 años por Bradley⁽⁴⁾, el uso de estimulantes se incrementó entre 1990 y 1995⁽⁵¹⁾, en niños y en adultos con TDAH. Se emplean también en trastornos afectivos, ansiosos, de conducta y Tourette en la infancia. Idealmente formulados sólo para la jornada escolar y a dosis efectiva mínima, se prefiere ahora utilizar la dosis óptima en dos o tres tomas al día, para favorecer autoestima y relaciones familiares. Padres y profesores, tradicionalmente opuestos a los psicofármacos en la niñez, reconocen la mejoría sintomática alcanzada y algunos hasta prefieren que sus niños los reciban varias veces al día.

Tabla 2

Cuadro Clínico CORRELACIÓN BIOCLINICA DEL TDAH		
Dificultades en estimulación, vigilancia y atención	Substrato Biológico	Psicofármacos
Problemas de producción acompañados de dispraxia	Disfunción Reticular, SRAA	Buena respuesta a psicoestimulantes
Bajo rendimiento intelectual y pobre función visoespacial	Disfunción frontal o Fronto-estriatal	Respuesta menor a psicoestimulante.
Negligencia, retraimiento y problemas en la recepción de signos emocionales	Falla cortical, temporal superior y parietal inferior	Alternativas: Antidepresivos Tricíclicos
	Disfunción parietal superior	Fluoxetina

Puerta G.

Al darse prontamente y disminuir los síntomas, se previene la desmoralización y la falla social del niño afectado.

Más de 160 pruebas farmacológicas controladas indican que los estimulantes producen una fuerte reducción de los síntomas típicos del TDAH en más del 70% de escolares afectados⁽⁵⁹⁾. Mejoran además conductas in-apropiadas e interrupciones en el salón de clase; en el hogar, facilitan la interacción con sus padres. Se observa mejor memoria a corto plazo, mayor cooperación con los compañeros, inclusive en los juegos⁽⁶⁷⁾.

Los psicofármacos en niños resultan más efectivos al combinarlos con otras terapias. La eficacia de los estimulantes debe objetivarse mediante escalas de conducta, como la de Conners para padres y profesores o el AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale). El mero reporte del niño no es suficiente y su confiabilidad, especialmente en los más pequeños, es muy relativa^(20,46).

Psicoestimulantes

Los más usados mundialmente siguen siendo metilfenidato (Ritalina), dextroanfetamina (Dexedrin) y pemo-lina de magnesio (Cylert)⁽²⁷⁾. Esta última es diferente y menos potente que las dos primeras en estructura, pero su eficacia en el TDAH es similar. Recién llegada a esta familia es la d,l-anfetamina (Adderall). En ocasiones se combinan fármacos, por ejemplo, un estimulante con clonidina o con un antidepresivo, para reducir fenómenos de rebote, pero aún no se conocen muy bien ni la efectividad ni los efectos adversos de esta polifarmacología⁽⁶⁶⁾.

Los estimulantes o simpaticomiméticos modifican el desbalance sináptico. La anfetamina estimula la descar-

ga de monoaminas y se cree que los objetivos proteicos específicos que median este efecto son los transportadores de monoaminas⁽³⁹⁾. La anfetamina es agonista parcial inhibidor de la recaptación de catecolaminas e inhibidor competitivo de la MAO; desplaza la norepinefrina NE y dopamina DA presinápticas y aumenta temporalmente esas catecolaminas en sus receptores. Tanto la anfetamina, dextro más que levo-anfetamina, como la L-hidroxi-fenilalanina y la apomorfina afectan la descarga DA por el mecanismo de teoacK post-sináptico.

La actividad prefrontal basal descarga DA en Estriado medio. Al aumentar esa actividad prefrontal por mayor acción GABAérgica, mediante aplicación local de un receptor antagonista, se incrementa el disparo de local de anfetamina en área prefrontal aumenta la neurotransmisión monoaminérgica y disminuye la descarga de DA en N. Estriado. Estudios de microdialisis revelan que la función post-sináptica de las monoaminas en Cortex Frontal es modular la descarga basal de DA en sus proyecciones en N. Estriado⁽³⁸⁾.

Se utiliza la inducción de Genes Tempranos Inmediatos o IEGs, tales como el c-fos y otros, como marcadores de activación neuronal, para trazar mapas de blancos celulares de drogas antipsicóticas o estimulantes. La administración de cocaína y anfetamina muestra activación del Caudado-pu-tamen y del núcleo Accumbens. La artefama es llevada denYro cié las terminales de los nervios dopaminérgicos, donde estimula la liberación de DA⁽²⁶⁾.

Las neuronas DA mesolímbicas fuerzan algunas propiedades de las drogas de abuso. La cocaína y la anfetamina impiden el transporte de

DA. Por esta razón, el mencionado transportador DAT se considera uno de los principales "Receptores de Cocaína" cerebrales. Tanto la administración prolongada, como las dosis altas de anfetamina, producen una eventual reducción de NE cerebral con inhibición de la actividad neuronal, que puede conducir a fenómenos de tolerancia y síntomas de depresión, con o sin fatiga. Al bloquear la captación de DA, las anfetaminas pueden causar una psicosis esquizofrénica en personas no esquizofrénicas o empeorar la psicosis en quienes sí lo son⁽⁶⁾.

La anfetamina y sus derivados poseen también acciones, más débiles, de descarga en sinapsis NE; además, algunos derivados disparan 5-HT, mediante efecto indirecto⁽⁵⁶⁾. Todos estos preparados tienen efectos similares a la cocaína, aunque la euforia que producen puede ser menos intensa y algo más duradera⁽⁶⁰⁾. La respuesta de los niños a la medicación estimulante es diferente a la del adolescente o a la del adulto, por los cambios que están aún operando en la maduración anatómo-funcional de las catecolaminas. No se observa elación, excitación ni euforia⁽⁴⁸⁾. Esta circunstancia debe explicarse con claridad a padres y profesores. Así se comprende mejor que el TDAH sea más prevalente en niños menores y vaya mejorando con la edad.

El metilfenidato sigue siendo el estimulante más empleado en TDAH. Remoline tiene la ventaja de presentarse en tabletas para diluir en la lengua, atractivas para niños, pero tarda más tiempo en alcanzar sus efectos.

El criterio del médico debe prevalecer sobre modas farmacológicas o presiones de padres o maestros. Dosis excesivas, por encima de la óptima, pueden empeorar la conducta. Con

el metilfenidato, el nivel sérico no concuerda exactamente con la respuesta clínica. Dosis iniciales exageradas causan la llamada "Toxicidad Conductual", consistente en agresividad, cambios bruscos del humor, menor actitud verbal, hipo o hiperactividad, irritabilidad y apatía⁽²⁰⁾. En el TDAH, los estimulantes se formulan durante semestres escolares, según la evolución, mejoría o dificultades del niño afectado.

En la niñez y la adolescencia, los efectos secundarios de los estimulantes pueden ser severos en menos del 4% de los casos, en estudios controlados. En dos de ellos, con 289 niños con TDAH, entre 5 y 15 años, se observaron: insomnio, apetito disminuido, dolor de estómago, cefalea y mareo⁽⁶⁷⁾. En otra prueba, doble ciego, en 32 preescolares, con edad promedio de 4 años y 10 meses, la severidad de los efectos fue menor al 10%. Este estudio indica que el metilfenidato tiene una toxicidad relativamente baja en preescolares, durante los primeros 7 a 10 días y que algunos cambios de conducta, descritos como "efectos secundarios", son en realidad conductas normales o de niños hiperactivos, en esa edad. Estas conductas "secundarias" son más comunes en preescolares que en escolares⁽⁶⁴⁾. De manera que, en la mayoría de los casos, los efectos secundarios no son ni severos ni dramáticamente diferentes a problemas comunes de niños normales⁽⁸⁾.

Cafeína

A diferencia de Europa o Norteamérica, en países cafeteros, como Brasil o Colombia, los niños tienen acceso al café desde muy temprana edad. Culturalmente, se acepta que la mayoría de las personas trabaja con solo 75% de su atención durante el día,

Puerta G.

pero que el consumo de café en la primera hora después de despertar activa la vigilia y eleva la atención alrededor del 90%.

Debido a un cese temporal en la producción comercial de metilfenidato, único estimulante disponible en Colombia, en los años 80, muchos escolares recibieron café al iniciar su jornada escolar. Naturalmente, no se dosificó la concentración de cafeína ni la cantidad exacta ingerida. En la experiencia del autor (no publicada), esta bebida sólo corrigió discretamente la atención en niños con TDAH y su duración de acción fue mucho menor que con estimulantes, que actúan hasta 3 y 4 horas. En otros países se dispone de preparados de acción retardada. Un estudio reciente ⁽³⁾ en 21 menores, 12 niños y 9 niñas, entre los 8 y 12 años de edad, que recibieron cafeína de 51 a 52mg/día, reportó que los menores se sintieron menos "perezosos" y su rendimiento mejoró en 2 de 4 medidas de atención y de destreza manual.

Antidepresivos

Es clásico ya el estudio de Yepes y cols. ⁽⁷¹⁾ en el que se administró el ATC amitriptilina, metilfenidato y placebo a 50 niños diagnosticados con reacción hiperkinética. Ambos medicamentos redujeron hiperactividad y agresividad, pero los autores anotan que la amitriptilina era más sedante y que sus dosis efectivas no podían ser toleradas.

La fluoxetina, ISRS, se formula en casos resistentes o cuando el TDAH se asocia a otros trastornos. En una serie de 19 menores, de 7 a 15 años, 8 presentaban comorbilidad con Trastorno Oposicional Desafiante y 6 con Trastorno de Conducta; todos tratados previamente con estimulantes o antidepresivos. Se les administró

fluoxetina, 20 a 27 mg/día. Once niños (58%) mejoraron a las 6 semanas, y 8 (42%) sólo obtuvo mínima mejoría ⁽²⁾.

En otro estudio con 32 menores, de 9 a 17 años, el TDAH tenía comorbilidad con Distimia (78%), Trastorno Oposicional Desafiante (59%), Depresión (18%), Ansiedad (18%) y con Trastorno de Conducta (13%). Aquí, la asociación de fluoxetina con metilfenidato produjo mejoría significativa (CDI/Conners) en todos los pacientes. Comentan sus autores que hubo mayor mejoría precisamente en aquellos más afectados ⁽¹⁷⁾. Otra investigación reportó empeoramiento de los síntomas en tres niños con TDAH que recibieron fluoxetina ⁽⁵⁰⁾.

IMAO's. Un estudio doble-ciego en 14 niños con TDAH y edad media de 9.2 ± 1.5 años, comparó dextroanfetamina con clorgilina (IMAO-A selectivo) en 6 niños, y con trianilcipramina sulfato (mixto IMAO-A e IMAO-B) en otros ocho. Ambos IMAO's produjeron mejoría clínica idéntica a la dex-troanfetamina ⁽⁷³⁾.

Bupropion. Eficaz antidepresivo de la familia aminoketona, bloqueador de la recaptura de norepinefrina y dopamina, incursiona ahora en el tratamiento del TDAH. Tiene una mayor incidencia de convulsiones, tipo grand mal, que otros antidepresivos ⁽⁶⁶⁾.

Diecisiete niños, de 7 a 13,4 años, fueron tratados con bupropion durante 14 semanas. De ellos, 14 tenían TDAH, 8 de los cuales con Trastorno de conducta tipo agresivo subsocializado, y otros 2 con Trastorno So-breansioso. A dosis de 50 mg., tres veces al día, 5 niños tuvieron marcada mejoría, 7 moderada, y 2 leve ⁽⁶⁶⁾. Se reporta que el bupropion disminuye la severidad de los síntomas y la hiperactividad en el salón de clase,

medida por el test de Conners para profesores⁽⁹⁾. Por otra parte, este fármaco no parece útil cuando existe comorbilidad entre TDAH y Tourette; 4 niños tratados mostraron exacerbación de sus tics⁽⁵⁸⁾.

Para el TDAH del adulto se ha formulado también venlafaxina, "inhibidor doble" de la recaptura de serotonina y norepinefrina, con esperanzas terapéuticas⁽⁷⁰⁾, pero aún faltando mayor experiencia en su manejo, especialmente en niños. Se sabe que reduce los síntomas en 40 a 60%⁽⁶⁷⁾.

Entre los antipsicóticos, para niños con TDAH y baja respuesta a otros productos, se ha empleado desde hace tiempo tioridazina, de menor efectividad que los estimulantes. La propericiazina, de larga trayectoria en Europa y América Latina, comienza a prescribirse en EEUU, donde se comprueba ahora su superioridad al placebo, al asociarla a estimulantes, y con la advertencia sobre diskinesia infantil y merma en cognición y aprendizaje⁽²⁰⁾.

Desde hace algunos años se vienen usando agonistas alfa-adrenérgicos en el TDAH: La clonidina, preferida para niños con síntomas de comienzo temprano, sumamente enérgicos o hiperactivos, y con un Trastorno de Conducta u Oposicional. Con la medi-

cación, estos menores mejoran su aprendizaje y logros, así como su tolerancia a la frustración y la conducta orientada a tareas⁽²⁴⁾. La clonidina se indica para niños con TDAH y tics crónicos (61). La guanfacina es un antihipertensivo central agonista alfa-2 adrenoreceptor. En una serie de 13 menores, 11 niños y 2 niñas, de 4 a 20 años, se obtuvo buena respuesta en el test de Conners, con disminución de movimientos de manos y pies, menor ruido y energía excesiva, menor rechazo y necesidad de supervisión y con mejoría en atención, funcionalidad y terminación de proyectos⁽²⁵⁾. También se emplea para la comorbilidad de TDAH y Tourette⁽¹¹⁾.

COMENTARIO

El TDAH es un síndrome polimorfo, aún reunido, con posibilidades clínicas muy sutiles, pero cada vez más aptas para diferenciarse según su neurofisiopatología.

Los métodos evaluativos, sencillos y de fácil comprensión para padres, profesores y médicos, así como los tratamientos farmacológicos y psico-educativos, se irán haciendo más precisos. Los niños y adultos afectados, tratados precozmente, deberían gozar de una vida satisfactoria y productiva.

REFERENCIAS

1. American Psychiatric Association. *DSM-IV*. Washington, DC, 1994
2. Barrickman L, Noyes R, Kuperman S, Schumacher E, Verda M: Treatment of ADHD with Fluoxetine: A Preliminary Trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 30:762-767, 1991
3. Bernstein GA, Carroll ME, Crosby RD, Perwien AR, Go FS, Benowitz NL: Caffeine effects on learning, performance, and anxiety in normal school-age children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 33:407-415, 1994
4. Bradley C: The Behavior of Children Receiving Benzedrine. *Am J Psychiatry*, 94:577-585, 1937
5. Bradley C & Bowen M: School Performance of Children Receiving Amphetamine (Benzedrine) Sulfate. *Am J Orthopsychiatry*, 10:782-788, 1940
6. Byerley W, Coon H: Strategies to Identify Genes for Schizophrenia. In *Review of Psychiatry*, Vol 14. Edited by Oldham JL & Riba MB. Am Psychiat Press, 1995

Puerta G.

7. Calderón R: Espectro de Trastorno por Déficit de Atención. Bases Neurológicas y Neurosicológicas. *Internat Pediátrica. Revi Miami Children 's Hospital en Español*. Vol 2:2,1994
8. CarveyPM: *Drug Action in the Central Nervous System*. Oxford University Press Inc, New York, 1998
9. CasatCD, PleasantsDZ, SchroederDH, ParlerDW: Bupropioninchildrenwith attention déficit disorder. *Psychopharmacology Bulletin*, 25:198-201, 1989
10. Castellanos FX, Giedd JN, Eckburg P, Marsh WL, Vaituzis C, Kaysen D, Hamburger SD, Rapoport JL: Quantitative Morphology of the Caudate Nucleus in Attention Déficit Hipe-ractivity Disorder. *Am J Psychiatry*, 151:12, Dec 1994
11. Chappell PB, Riddle MA, Scahill L, Lynch KA, Schultz R, Arnsten A, Leckman JF, Cohén DJ: Guanfacine treatment of comorbid attention déficit hyperactive disorder and Tourette's syndrome: Preliminary clinical experience. *J Acad Child Adolesc Psychiatry*, 34, 1995
12. Cummings JL: Frontal-subcortical circuitsand human behavior. *ArchNeurology*, 50:873-880, 1993
13. Cutting J: Neuropsychiatric Aspects of Attention and Consciousness. In *Neuropsychiatry*. Yudofsky SC & Hales RE, eds. American Psychiatric Press, 1992
14. FirestoneP, Montero Musten L, PistermanS, Mercer Jand BennettsS: Short-Term Side Effects of Stimulan Medicatio Are Increased in Preschool Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Double-Blind Placebo-Controlled Study. *J Child and Adolescent Psychopharma-cology*, Vol 8, Number 1:1 3-25,1998
15. Freud S: *Proyecto de una Psicología para Neurólogos, 1895*. Obras Completas. Vol 2, Ensayo XI, Ediciones Orbis, SA, Buenos Aires, 1988
16. Fuster J: *The Prefrontal Cortex. Anatomy, Physiology and Neuropsychology of the Frontal Lobe*. N.Y. Raven Press, 1989
17. Gammon GD & Brown TE: Fluoxetine and methylphenidate in combination for treatment of *cology*, 3:1-10, 1993
18. Gatz AJ: *Manter'sEssentialsOfClinicalNeuroanatomyandNeurophysiology*. FA Davis Co., 4th edition, Philadelphia, 1970
19. Goldberg E: Varieties of Perseveration: A Comparison of Two Taxonomies. *J Clin Exp Neuropsychology*, 8(6):710-786, 1986
20. Green WH: *Child and Adolescent ClinicalPsychopharmacology*. Williams & Wilkins, Second Edition, Baltimore, 1995
21. Gross MB & Wilson WC: *Minimal Brain Dysfunction*. Brunner/Mazel, New York, 1974
22. Heilman KM, Van den Abell T: Right Hemisphere Dominance for Attention. The Mechanism Underlying Hemispheric Asymmetries of Inattention (Neglect). *Neurology*, 30:327-330, 1980
23. Heilman KM, VoellerKK, NadeauSE: APossiblePathophysiologicSubstrateof Attention Déficit Hyperactivity Disorder. *J Child Neurology*, 6 (Suppl):76-81, 1 991
24. Hunt RD, Capper L, O'Connell P: Clonidine in child and adolescent psychiatry. *J Child Adolesc Psychopharmacology*, 1:87-1 02, 1990
25. Hunt RD, Arnsten AFT, Asbell MD: An open trial of guanfacine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 34:50-54, 1994
26. Hyman SE: Relevance of Gene Regulation to Psychiatry. In *Review of Psychiatry*. Vol 15. Edited by Dickstein LJ, Riba MR & Oldham JM. American Psychiatric Press, Washington, DC, 1996
27. Kaplan HI, Sadock BJ: *Pocket Handbook of Clinical Psychiatry*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1996
28. Karanauskas S: Fundamentos del SPECTCerebral. En Gaviria M, Téllez JE: *Neuropsiquiatría. Imágenes del Cerebro y la Conducta Humana*. Primera Edición, Nuevo Milenio Editores, Santa Fe de Bogotá, DC, 1995
29. Kim BN, Shin SW, Kwon JS, Cho SC: Quantitative EEG by Spectral Analysis in Children with ADHD. Presented at the *American Association AnnualMeeting*, 1996
30. Lazar JW, FrankY: Frontal Systems Dysfunction in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorderand Learning Disabilities. *J Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 10:160-1 67, 1998

TDAH: trastorno neuropsiquiátrico

31. Liberman R: *Handicap et Maladie Méntale*. Presses Universitaires de France, 1ére édition, Paris, 1988
32. Llinás RR & Geijo-Barrientos E: In vitro studies of mammalian thalamic neurons. In *Cellular Thalamical Mechanisms*. Edited by Bentivoglio M & Spreafico R. Elsevier Science Publishers BV (Biomedical División), 1988
33. Manuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P and LaPadula M: Adult Psychiatric Status of Hyperactive Boys Grown Up. *AM J Psychiatry*. Vol 155(4):493-498, 1998
34. Mega MS & Cummings JL: Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiat Clin Neurosci*, 6:358-370, 1994
35. Mesulam MM: A Cortical Network for Directed Attention and Unilateral Neglect. *Annals Neurology*, 10: 309-325, 1981
36. Mesulam MM: Large Scale Neurocognitive Networks and Distributed Processing for Attention, Language and Memory. *Annals Neurology*, 25:597-613, 1990
37. Mirsky AF, Anthony BJ, Duncan CC, Ahearn MB, Kellam SG: Analysis of the Elements of Attention. A Neuropsychological Approach. *Neuropsychol Rev*, 2:109-145, 1991
38. Moghaddam B, Sesack SR: Cellular Interactions in the Prefrontal Cortex: A Major Focus on Schizophrenia Research. In *Review of Psychiatry*. Vol 15. Edited by Dickstein LJ, Riba MB & Oldham JM. American Psychiatric Press, 1996
39. Nestler EJ, Fitzgerald LW & Self DW: Neurobiology. In *Review of Psychiatry*. Vol 14. Edited by Oldham JM & Riba MB. American Psychiatric Press, 1995
40. Organización Mundial de la Salud, CMS: *CIE-10*. Génève, 1992
41. Pellionisz A & Llinás R: Tensor Theory of Brain Function. The Cerebellum as a Space-time Metric. In *Competition and Cooperation in Neuronal Nets*. Edited by Amari S & Arbib MA. Lecture Notes in Biomathematics # 45:394-417. Springer Verlag. 1982
42. Posner MI & Boies SJ: Components of Attention. *Psychol Rev*, 78:391-408, 1971
43. Puerta G: Psiquiatría de Niños. En *Psiquiatría*. Editores: Toro RJ & Yepes LE. CIB, segunda edición, Medellín, 1986
44. Puerta G: Estudio Diagnóstico del Paciente con Hiperactividad. *Rev Colombiana Psiquiatría*. Vol XVII(4):233-241, 1988
45. Puerta G: Aspectos Neuropsiquiátricos del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad TDAH. En Gaviria M, Téllez JE: *Neuropsiquiatría. Imágenes del Cerebro y la Conducta Humana*. Nuevo Milenio Editores, Santa Fe de Bogotá, 1995
46. Puerta G: Psiquiatría de Niños. En *Psiquiatría*. Editores: Toro RJ & Yepes LE. CIB, tercera edición, Medellín, 1997
47. Puerta Baptiste G: Neuropsiquiatría del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH). Assoc Brasileira de Psiquiatría Biológica: *Psiquiatría Biológica*. Vol V, Núm 2, Junho de 1997
48. Puig-Antich J: Affective disorders in children and adolescents: Diagnostic validity and psychobiology. In Meltzer HY, editor: *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. Raven Press, New York, 1987
49. Ram R, Schindler KM, Bauer A, Pato CN and Pato MT: The Genetics of Attention- Déficit/ Hyperactivity Disorder. *CNS Spectrums*, Vol 4(5):49-52, May 1 999
50. Riddle MA, King RA, Hardin MT, Scahill L, Ort SI, Chappell P, Rasmussen A, Leckman JF: Behavioral side effects of fluoxetine in children and adolescents, *J Child Adolescent Psycho pharmacology*, 1:193-198, 1990
51. Rogness GA, Javors Ma, Pliszka SR: Neurochemistry and Child and Adolescent Psychiatry. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 31:756-781, 1992
52. Safer DJ & Alien RP: *Hyperactive Children*. University Park Press, Baltimore, 1976
53. Safer D: Medication usage trends for ADHD. *Attention*, 2(2): 11 -1 5, 1 995
54. Shaffer D, Schonfeld I, O'Connor PA et al: Neurological Soft Signs. *Archives Gen Psychiatry*, 42:342-351, 1985

Puerta G.

55. Simeón JG, Ferguson HB, Fleet JW: Bupropion effects in attention deficit and conduct disorder. *Canadian J Psychiatry*, 31: 581 -585, 1986
56. Simeón JG: Serotonin in Child and Adolescent Psychiatric Disorders. Presented at the 9th World Congress of Psychiatry, Rio de Janeiro, 1993
57. Sloviter RS, Damiano BP, Connor JD: Relative Potency of Amphetamine Isomers in Causing the Serotonin Behavioral Syndrome in Rats. *Biological Psychiatry*, 15: 789-796, 1980
58. Spencer T, Biederman J, Steingard R, Wilens T: Bupropion exacerbates tics in children with attention-deficit hyperactivity disorder and tic disorder or Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 32:211 -214, 1993b
59. Spencer T, Biederman J, Wilens T et al: Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 35:409-432, 1996b
60. Stahl SM: *Essential Psychopharmacology*. Cambridge University Press, 1996
61. Steingard R, Biederman J, Spencer T, Wilens T, González A: Comparison of clonidine response in the *Adolesc Psychiatry*, 32:350-353, 1993
62. Stuss DT & Benson DF: *The Frontal Lobes*. N. Y. Raven Press, 1986
63. Sunder TR: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Reductio ad Absurdum. *J Child Neurology*, 7:454-458, 1992
64. Swanson JM, Posner M, Potkin Setal: Activating Tasks for the Study of Visual-Spatial Attention in ADHD Children: A Cognitive Anatomic Approach. *J Child Neurology (suppl.)*, 19-126, 1991
65. Urion DK: Response to Desipramine in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder is Predicted by Neurological Subtypes. *Annals Neurology*, 26:481, 1989
66. Walkup J: Methylphenidate and clonidine. *Am Acad Child Adolescent Psychiatry News*, 11 -12, 1995
67. Walsh BT, editor: *Child Psychopharmacology*. American Psychiatric Press Inc., First Edition, Washington DC, 1998
68. Weinberg WA & Brumback RA: The Myth of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms Resulting from Multiple Causes. *J Child Neurology*, 7:431-445, 1992
69. Wilens TE, Spencer TJ, Biederman J: Pharmacotherapy of Adult ADHD. In *A Comprehensive Guide to Attention Deficit Disorder in Adults*. Edited by Nadeau KG: 168-188, Brunner/Mazel, New York, 1995
70. Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ: Venlafaxine for adult ADHD. *Am Journal Psychiatry*, 7:1099-1100, 1995
71. Yepes LE, Balka EB, Winsberg BG, Bialer I: Amytriptyline and methylphenidate treatment of behaviorally disordered children. *J Child Psycho Psychiatry*, 18:39-52, 1977
72. Yudofsky SC & Hales RE, editors: *Neuropsychiatry*. American Psychiatric Press, Washington, DC, 1992
73. Zimetkin AJ, Rapoport JL, Murphy DL, Linnoila M, Ismond D: Treatment of hyperactive children with monoamine oxidase inhibitors. I. Clinical Efficacy. *Arch Gen Psychiatry*, 42:962-966, 1985
74. Zimetkin AJ, Nordahl TE, Gross M, King AC, Semple W, Rumsey J, Hamburger SD, Cohen RM: Cerebral Glucose Metabolism in Adults with Hyperactivity of Childhood Onset. *New Engl J Medicine*, 323:1361 -1366, 1990
75. Zubieta JK & Alessi EN: Is there a Role of Serotonin in the Disruptive Behavior Disorders? A Literature Review. *J Child Adolescent Psychopharmacology*, 3:11-35, 1993
76. Zubin J: Problem of Attention in Schizophrenia. In *Experimental Approaches to Psychopathology*. Edited by Kietzman ML, Sutto S & Zubin J. Academic, New York, 1975