

# PROTOCOLOS DE INTERVENCIÓN PATOLOGÍA DUAL

## Directores

Nestor Szerman  
Carlos Roncero  
Miguel Casas

## Autores

### José Martínez-Raga

Unidad Docente de Psiquiatría y Psicología Clínica,  
Hospital Universitario Doctor Peset, Universitat de Valencia  
y Universidad  
Cardenal Herrera CEU, Valencia

### Carlos Knecht

Hospital Pare Jofré de Valencia, Área de Salud Mental.  
Agencia Valenciana de Salud, Valencia

### Rodrigo Marín-Navarrete

Unidad de Ensayos Clínicos en Adicciones y Salud Mental  
Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, México

TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN  
CON HIPERACTIVIDAD (TDAH)

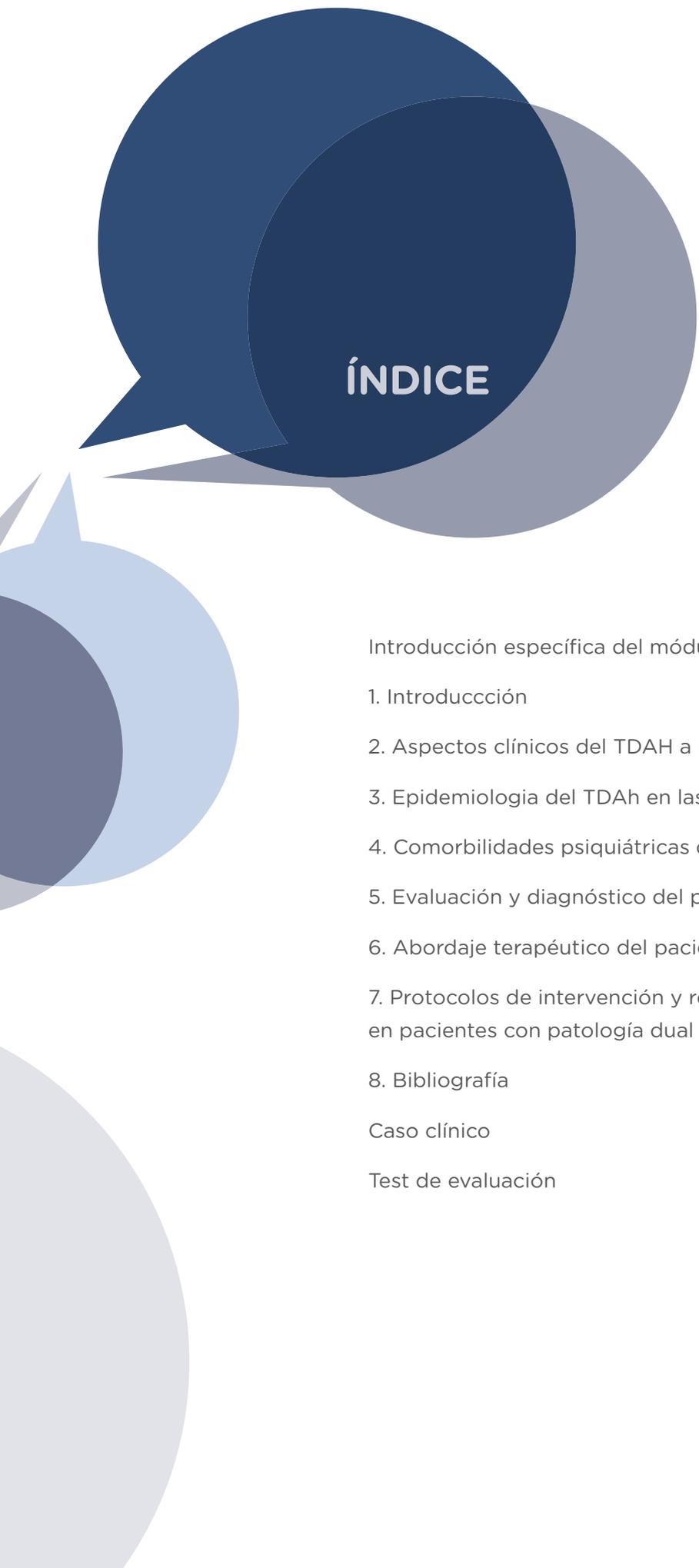


© 2016 EdikaMed, S.L.

Josep Tarradellas, 52 - 08029 Barcelona

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

Quedan rigurosamente prohibidas, sin la autorización escrita de los titulares del Copyright, la reproducción parcial o total de esta obra. Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a EdikaMed S.L., o a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, [www.cedro.org](http://www.cedro.org)) si necesita fotocopiar, escanear o hacer copias digitales de algún fragmento de esta obra.



# ÍNDICE

Introducción específica del módulo (objetivos específicos).	<b>5</b>
1. Introduccción	<b>6</b>
2. Aspectos clínicos del TDAH a lo largo de la vida	<b>6</b>
3. Epidemiología del TDAh en las distintas etapas de la vida	<b>10</b>
4. Comorbilidades psiquiátricas del TDAH	<b>10</b>
5. Evaluación y diagnóstico del paciente dual con TDAH y TCS	<b>18</b>
6. Abordaje terapéutico del paciente con TDAH y patología dual	<b>24</b>
7. Protocolos de intervención y recomendaciones generales en pacientes con patología dual	<b>41</b>
8. Bibliografía	<b>43</b>
Caso clínico	<b>59</b>
Test de evaluación	<b>61</b>



## Introducción específica del módulo (objetivos específicos)

Existe una asociación significativa y una interrelación entre el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y los trastornos por consumo de sustancias (TCS), constituyendo una de las formas de patología dual más habituales. Los pacientes con TDAH tienen una elevada prevalencia de TCS y a su vez, los sujetos con trastornos adictivos presentan con mayor frecuencia de lo esperable un diagnóstico asociado de TDAH. La presencia de esta expresión de patología dual impacta significativamente en la presentación clínica y la evolución de ambos trastornos duales y dificulta el abordaje terapéutico, tanto farmacológico como psicoterapéutico. Por ello, es importante para los clínicos conocer las características diagnósticas y el pronóstico del TDAH en pacientes con trastornos adictivos, y viceversa.

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

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

En el abordaje del paciente con TDAH junto con las intervenciones psicosociales la medicación –tanto la atomoxetina o la guanfacina como los fármacos psicoestimulantes (el metilfenidato y las formulaciones anfetamínicas, como la lisdexanfetamina)– desempeña un papel fundamental. En relación a los estimulantes, debido a su potencial de abuso existe el temor a que puedan aumentar la vulnerabilidad a desarrollar un TCS o que sean susceptibles de abuso. Sin embargo, las evidencias indican que en pacientes duales son fármacos con un amplio margen de seguridad, particularmente las formulaciones de vida media larga.

Por lo tanto, es necesario mejorar las habilidades diagnósticas de esta patología dual. Asimismo, es importante conocer los avances en los sustratos neurobiológicos subyacentes a esta patología dual, teniendo en cuenta los hallazgos en los factores de vulnerabilidad genéticos y biológicos en general que permiten entender el mayor riesgo de desarrollar TCS o tras-

tornos de juego patológico en pacientes con TDAH. Por otro lado, es necesario profundizar en los abordajes terapéuticos eficaces, tanto psicofarmacológicos como psicosociales, para el manejo de pacientes con TDAH y un trastorno adictivo, en las distintas etapas de la vida, teniendo en cuenta la eficacia de las diversas intervenciones terapéuticas y el potencial de abuso de algunos de los fármacos utilizados para el TDAH en población consumidora de sustancias.

Los objetivos de esta unidad docente son:

- Explicar la interrelación a nivel epidemiológico y clínico que subyacen a la patología dual del TDAH y los TCS.
- Entender los factores neurobiológicos involucradas en el mayor riesgo de desarrollar esta patología dual.
- Describir las características clínicas y los factores de vulnerabilidad de los pacientes con TDAH dual en las distintas etapas del desarrollo.
- Revisar los aspectos relevantes de la evaluación y el diagnóstico del TDAH y de los trastornos adictivos en pacientes con patología dual y que además con frecuencia presentan otros trastornos psiquiátricos.
- Conocer el curso clínico, la evolución y el pronóstico del paciente con TDAH y TCS comórbido.
- Caracterizar el estado actual de las evidencias de los distintos tratamientos psicofarmacológicos utilizados en el abordaje de los pacientes con patología dual de TDAH y TCS.
- Entender el papel de los psicoestimulantes utilizados en el tratamiento de tratamiento de pacientes duales, su potencial de abuso en una población con una mayor vulnerabilidad al mismo y la influencia del tratamiento temprano sobre la vulnerabilidad de desarrollar un TCS.
- Conocer las opciones y la eficacia clínica de los distintos tratamientos psicoterapéuticos y psicosociales utilizados en pacientes con TDAH duales.
- Plantear modelos y recomendaciones de intervención dentro de los modelos asistenciales disponibles en nuestro entorno para los pacientes patología dual de TDAH y TCS.

# 1. Introducción

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es un trastorno del neurodesarrollo, complejo, multifactorial y crónico, caracterizado por un patrón persistente de inatención, hiperactividad e impulsividad [1,2]. Con frecuencia el TDAH no es identificado en la práctica clínica, especialmente en el caso de adultos que no han sido diagnosticados previamente durante la infancia o adolescencia. Como consecuencia es infradiagnosticado y por lo tanto el paciente no recibe el tratamiento adecuado [3]. Esto es debido en parte a que erróneamente durante gran parte del siglo pasado el TDAH era considerado exclusivamente como un trastorno de la infancia y adolescencia. Sin embargo, a lo largo de las últimas décadas se ha reconocido que el TDAH no sólo es el trastorno neurobiológico más frecuente en la infancia, sino que además es un trastorno crónico del neurodesarrollo, de modo que, tal como evidencian estudios longitudinales, los síntomas persisten en la edad adulta en al menos dos terceras partes de pacientes y al menos un 30% de niños y adolescentes diagnosticados de TDAH continúan presentando el síndrome completo en la edad adulta [2,4-6].

Aunque es considerado como un trastorno categorial, el TDAH en realidad probablemente representa el extremo de un continuo dimensional de los rasgos de atención, inhibición y regulación de la actividad motora, la impulsividad y alteraciones en la función ejecutiva [7,8]. A lo largo de las diferentes etapas del desarrollo, este trastorno se asocia con un importante coste personal, familiar, social

y en la salud del paciente, de modo que pueden aparecer problemas en el rendimiento académico, en las relaciones interpersonales y en la actividad laboral, así como una elevada tasa de accidentes domésticos, de tráfico o de otro tipo [2,9-11]. Además, tanto niños, adolescentes como adultos con TDAH presentan tasas superiores de otros trastornos psiquiátricos comórbidos que aquellos sin TDAH, incluyendo el trastorno negativista desafiante y otros trastornos de la conducta, trastornos depresivos y de ansiedad, trastorno bipolar o los trastornos de la personalidad [1,12-17]. Múltiples estudios indican que los TCS también son mucho más frecuentes en pacientes con TDAH que en población general [18-22].

La asociación entre el TDAH y el abuso o dependencia de nicotina, alcohol y otras drogas como el cannabis, la cocaína o los opioides, o el policonsumo en adolescentes y adultos es un área de creciente interés debido a sus implicaciones en la práctica clínica, en investigación y a nivel de salud pública [23-25]. Los diversos estudios han evidenciado tasas elevadas de TDAH en pacientes con un TCS, de modo que por lo general la mayoría de trabajos coinciden en señalar que entre el 15 y el 25% de adultos con abuso o dependencia de alcohol u otras drogas presentan un TDAH comórbido [21,26-31], cifras muy superiores a las observadas en sujetos de la misma edad de población general. De igual modo se ha estimado que la prevalencia de TCS en pacientes con TDAH es aproximadamente el doble que en población general [32-36].

## 2. Aspectos clínicos del TDAH a lo largo de la vida

### 2.1. EL TDAH a lo largo de las sucesivas ediciones del DSM

La caracterización diagnóstica del TDAH ha evolucionado enormemente desde la publicación en 1952 de la primera edición, del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders), en el que tan sólo se incluían dos categorías diagnósticas infantiles, ninguna de las cuales hacía mención a

los problemas de la atención o de la hiperactividad [37]. No es hasta la publicación en 1968 de la segunda edición de este Manual diagnóstico, el DSM-II, que se incluye una nueva entidad clínica específica caracterizada por problemas en la esfera de la atención y de la hiperactividad denominada “reacción hiperkinética de la infancia (o de la adolescencia)” dentro de los trastornos de la conducta de la infancia y la adolescencia [38].

Entre los múltiples e importantes cambios que aportó la tercera edición del DSM (DSM-III), se in-

rodujeron los denominados “trastornos de inicio en la infancia, la niñez o la adolescencia” dentro de las categorías diagnósticas del eje I. Como parte de éstos, se describe y jerarquiza el déficit de la atención sobre otros síntomas nucleares, de modo que el énfasis ya no recaía en la hiperactividad, sino en el déficit atencional, que podía diagnosticarse con o sin hiperactividad, de modo que distingue entre el “trastorno por déficit de atención con hiperactividad” y un segundo subtipo “trastorno por déficit de atención sin hiperactividad” para describir a aquellos niños que cumplían criterios de inatención e impulsividad pero no de hiperactividad [39]. El DSM-III además reconoce la persistencia del TDAH en la edad adulta y por lo tanto de una forma tácita el TDAH en el adulto.

En 1987, en la revisión del DSM-III (DSM-III-R) aparecen algunos cambios relevantes dentro de la categoría de los “trastornos de inicio en la infancia, la niñez o la adolescencia” y entre ellos se introduce el término de “trastorno por déficit de atención con hiperactividad”, que es el que se mantiene en la actualidad. Las dimensiones de inatención, impulsividad e hiperactividad se fusionaron en una sola entidad diagnóstica [40]. Tanto en el DSM-IV [41], publicado en 1994, como en su revisión, el DSM-IV-TR [42], que aparece en el año 2000, se mantiene la denominación de “trastorno por déficit de atención con hiperactividad” pero introduce tres subtipos de TDAH, el predominantemente inatento, el predominantemente hiperactivo-impulsivo y el combinado.

En 2013 se publicó la quinta edición del DSM, el DSM-5 [1], con importantes cambios en general, y de forma específica, también en relación con el TDAH y entre ellos el más claro reconocimiento del TDAH en el adulto. De hecho, para cada uno de los criterios diagnósticos se proporcionan ejemplos para un más fácil diagnóstico tanto en el niño y el adolescente como en el adulto. Aunque se mantiene la denominación, pasa a quedar englobada dentro de una nueva categoría diagnóstica, la de los trastornos del neurodesarrollo o “trastornos del desarrollo neurológico”, desapareciendo la categoría de los “trastornos de inicio en la infancia, la niñez o la adolescencia” en la que estaban englobados hasta entonces. Otro cambio importante es la modificación de la edad mínima antes de la cual debían haber aparecido algunos de los síntomas de inatención o hiperactividad, que pasa de los 7 a los 12 años [1]. Al contrario de lo que cabría pensar, la ampliación del criterio de la edad hasta los 12 años tan sólo se asocia con un incremento del 0,1% en la prevalencia de TDAH, tal como se evidencia en un estudio prospectivo con una cohorte de recién nacidos que comprendía 2.232 niños británicos [43].

## 2.2. Características clínicas y diagnósticas del TDAH en el DSM-5

En el DSM-5 [1], tal como se refleja en la Tabla 1, la característica fundamental que define el TDAH es un patrón persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad, que interfiere con la funcionalidad y las actividades diarias del sujeto. Se trata de una patología de inicio siempre en la infancia, siendo necesario para el diagnóstico, tal como se ha mencionado previamente, constatar que alguno de los síntomas estuvieran ya presentes antes de los 12 años de edad. Por otro lado, los síntomas, que deben estar presentes en al menos dos ámbitos de la vida (por ejemplo, en casa, en la escuela o en el trabajo, con los amigos o parientes, en otras actividades, etc.), provocarán interferencia con la actividad social, laboral o académica y no serán sólo una manifestación del comportamiento de oposición, desafío, hostilidad o fracaso en la comprensión de tareas o instrucciones [1].

En el DSM-5 se mantienen los mismos 18 síntomas que aparecen en el DSM-IV y continúan agrupados en dos dominios sintomáticos (inatención e hiperactividad o impulsividad). Además, se proporcionan ejemplos para cada uno de los criterios diagnósticos ejemplos de cómo se expresan estos síntomas en el niño y adolescente, así como en el adulto. Por otra parte, mientras que en niños se tienen que cumplir al menos seis de los síntomas de inatención o hiperactividad para el diagnóstico del TDAH (como en el DSM-IV), en el DSM-5 para adultos y adolescentes a partir de 17 años de edad son necesarios cinco criterios para el diagnóstico de TDAH [1]. Por último, para poder diagnosticar el TDAH, los síntomas no deben poder explicarse por otros diagnósticos o causas, si bien se elimina como criterio de exclusión para el diagnóstico de TDAH la presencia de un trastorno generalizado del desarrollo.

Otro cambio en el DSM-5 es que los tres subtipos de TDAH en el DSM-IV fueron reemplazados por la “presentación clínica actual”, es decir en los últimos seis meses, con la intención de reflejar la evolución de los síntomas con la edad [5,44]. De hecho, las evidencias científicas de estudios en los que incluyen datos de estudios longitudinales, de comorbilidad, o de tratamientos cuestionaban la validez externa y la validez discriminadora de los subtipos nominales del TDAH, sugiriéndose que los subtipos del DSM-IV eran inconstantes en el tiempo [45,46]. En gran parte por ello, y en función del número de criterios diagnósticos de inatención o de hiperactividad o impulsividad durante los últimos seis meses, el DSM-5 diferencia una presentación predominante con falta de atención, otra predominante hiperactiva/impulsiva y una tercera presentación combinada, siendo esta última la más frecuente, seguida de la presentación predominante con falta de atención, y en último lugar, la de predominio hiperactivo-impulsivo [1,47].

**Tabla 1.** Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Criterios diagnósticos generales según el DSM-5

**A. Existen (1) y/o (2):**

**(1)** Seis (o más) de los siguientes **síntomas de inatención** durante al menos seis meses en un grado que no concuerda con el nivel de desarrollo y que afecta directamente las actividades sociales y académicas/laborales. Para adolescentes mayores y adultos (> 17 años de edad), se requiere un mínimo de cinco síntomas:

*Con frecuencia ...*

- (a) ... no presta la debida atención a detalles o por descuido en las tareas escolares, en el trabajo o durante otras actividades.
- (b) ... tiene dificultades para mantener la atención en tareas o en actividades recreativas.
- (c) ... parece no escuchar cuando se le habla directamente.
- (d) ... no sigue instrucciones y no termina las tareas escolares, los quehaceres o los deberes laborales.
- (e) ... tiene dificultad para organizar tareas y actividades.
- (f) ... evita, le disgusta o se muestra poco entusiasta en iniciar tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido.
- (g) ... pierde cosas necesarias para tareas o actividades.
- (h) ... se distrae con facilidad por estímulos externos.
- (i) ... olvida actividades cotidianas.

**(2)** Seis (o más) de los siguientes **síntomas de hiperactividad e impulsividad** durante al menos seis meses en un grado que no concuerda con el nivel de desarrollo y que afecta directamente las actividades sociales y académicas/laborales. Para adolescentes mayores y adultos (> 17 años de edad), se requiere un mínimo de cinco síntomas:

*Con frecuencia...*

- (a) ... juguetea con o golpea las manos o pies o se retuerce en el asiento.
- (b) ... se levanta en situaciones en que se espera que permanezca sentado.
- (c) ... corretea o trepa en situaciones en las que no resulta apropiado. (En adolescentes o adultos puede limitarse a estar inquieto.)
- (d) ... es incapaz de jugar o de ocuparse tranquilamente en actividades recreativas.
- (e) ... está "ocupado", actuando como si "lo impulsara un motor".
- (f) ... habla excesivamente.
- (g) ... responde inesperadamente o antes de que se haya concluido una pregunta.
- (h) ... le es difícil esperar su turno.
- (i) ... interrumpe o se inmiscuye con otros.

**B.** Algunos síntomas de inatención o hiperactivo-impulsivos estaban presentes antes de los 12 años.

**C.** Varios síntomas de inatención o hiperactivo-impulsivos están presentes en dos o más contextos.

**D.** Deben existir pruebas claras de que los síntomas interfieren con el funcionamiento social, académico o laboral, o reducen la calidad de los mismos.

**E.** Los síntomas no se producen exclusivamente durante el curso de la esquizofrenia o de otro trastorno psicótico y no se explican mejor por otro trastorno mental (por ejemplo, trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, trastorno disociativo, trastorno de la personalidad, intoxicación o abstinencia de sustancias).

Cada forma de presentación del TDAH se manifiesta por unas características clínicas que lo identifican [1]:

- **TDAH de presentación predominante con falta de atención.** Las personas afectadas se caracterizan por dificultad para planificar y organizarse, terminar las tareas, prestar atención a los detalles, o seguir instrucciones o una conversación. A menudo se distraen con facilidad, pierden objetos necesarios para el día a día u olvidan los detalles de las rutinas diarias.
- **TDAH de presentación predominante hiperactiva-impulsiva.** Los individuos se caracterizan por ser muy inquietos, hablar mucho y tener dificultad para permanecer tranquilos por mucho tiempo (por ejemplo, para comer o para realizar un trabajo). Los niños más pequeños tienden a correr, saltar o trepar constantemente. Además, se muestran impacientes, tienen dificultad para esperar su turno y les cuesta enormemente relajarse y entretenerse con actividades tranquilas. A menudo actúan de manera impulsiva, siendo frecuente que interrumpen a los demás o hablen en momentos inoportunos.
- **TDAH de presentación combinada.** Se trata de sujetos que cumplen los criterios de inatención y de hiperactividad o impulsividad durante los últimos seis meses, siendo por lo tanto la clínica una combinación de síntomas de inatención con otros de hiperactividad e impulsividad.

Además, al igual que ya ocurría en el DSM-IV [42], en el DSM-5 [1] se incluye una presentación en remisión parcial para incluir aquellos casos, especialmente adolescentes y adultos, en los que previamente se cumplían todos los criterios pero, aunque aún persisten síntomas a nivel sub-umbral, no se han cumplido todos los criterios durante los últimos seis meses y los síntomas siguen causando un deterioro social, académico o laboral. Por último, en un intento de alcanzar más dimensionalidad del diagnóstico de TDAH, el DSM-5 permite especificar la gravedad actual del TDAH, distinguiendo entre leve, moderado y grave en función del número de síntomas presentes aparte de los necesarios para el diagnóstico y del grado de deterioro del funcionamiento social o laboral.

### 2.3. Consecuencias adversas asociadas con el TDAH

Tal como se ha señalado previamente, el TDAH se asocia frecuentemente con un importante coste personal, familiar y social, y repercute en la salud del

paciente, de modo que pueden aparecer problemas a nivel del rendimiento académico, en las relaciones interpersonales y en el medio laboral, así como en la salud de los individuos con este trastorno. A nivel académico, se ha descrito que las personas afectadas de TDAH presentan un peor rendimiento y un mayor índice de fracaso escolar en comparación con individuos sin este trastorno, independientemente del nivel de inteligencia [48-50]. De hecho, se ha descrito que únicamente un 5% de los individuos con TDAH consiguen acabar los estudios universitarios, frente al 35% de los universitarios sin el mismo [51].

A nivel laboral los adultos con TDAH presentan una peor adaptación y experimentan un mayor número de despidos y de cambios de trabajo que aquellos sin el trastorno [10,52,53]. Los problemas en el ámbito laboral de los pacientes con TDAH se han atribuido tanto a los problemas derivados de las deficiencias atencionales, organizativas y ejecutivas, como a la impulsividad y las dificultades para el autocontrol [51,54]. A nivel de las relaciones interpersonales, los individuos con TDAH presentan con mayor frecuencia un inicio precoz de las relaciones sexuales, mayor número de parejas sexuales, mayor frecuencia de prácticas sexuales de riesgo y de embarazos no deseados, mayor riesgo de enfermedades de transmisión sexual y mayor frecuencia de separaciones o divorcios [48,55].

Los niños, adolescentes y adultos con TDAH tienen una mayor propensión a los accidentes en general, de modo que presentan un elevado número de accidentes domésticos, de tráfico o de otro tipo, por lo que se incrementa el uso de los Servicios de Urgencias. Las personas con este trastorno tienden a conducir más temerariamente y a sufrir accidentes de tráfico con mayor frecuencia, además de ser sancionados con más multas por exceso de velocidad y retiradas del carnet de conducir [9,56]. Además, son más frecuentes los problemas legales, de modo que los individuos con TDAH presentan mayores tasas de delitos y de conductas delictivas, junto con mayores índices de arrestos y de condenas de cárcel, que aquellos sin este trastorno [57-59]. Por otro lado, tal como evidencia un amplio estudio de cohortes con más de 32 años de seguimiento y que incluía 1.922.248 individuos daneses procedentes del Censo Nacional Danés, entre los cuales habían 32.061 personas con TDAH, la presencia de este trastorno se asocia con un significativo mayor riesgo de mortalidad [60]. De este modo, las tasas de mortalidad por cualquier causa se situaba en 5,85 por cada 10.000 personas y años en personas con TDAH, frente al 2,21 en aquellos sin el trastorno [60]. Además, aquellos pacientes diagnosticados y tratados más tardíamente presentaban una mayor tasa de mortalidad que los que habían sido diagnosticados a una edad más temprana, resaltando por lo tanto la importancia de un diagnóstico adecuado y un tratamiento temprano del TDAH.

### 3. Epidemiología del TDAH en las distintas etapas de la vida

El TDAH es el trastorno neuropsiquiátrico más frecuente en la infancia, estimándose que la prevalencia a nivel mundial se sitúa en el 3,4-7,2% [1,61-65]. En contra de la creencia popular de que el TDAH es un trastorno exclusivo de sociedades occidentalizadas, se ha descrito que las diferencias en las cifras de prevalencia obtenidas en distintos estudios guardan una mayor relación con cuestiones metodológicas que con variaciones reales geográficas, lo que apoya la idea de que el TDAH es un trastorno global independiente de la cultura o la localización geográfica [62,64-66].

En las últimas décadas se ha constatado que muchos pacientes con TDAH mantienen síntomas una vez alcanzada la edad adulta. Tal como se ha mencionado previamente, estudios longitudinales realizados con niños y adolescentes diagnosticados de TDAH revelan que más del 30% sigue presentando el síndrome completo en la edad adulta y que este porcentaje es aún mayor cuando se considera la persistencia a lo largo del tiempo de síntomas significativos de TDAH aunque no se cumplan los criterios diagnósticos completos [2,4-6,67].

En la edad adulta se ha estimado que la prevalencia del trastorno en población general es de un 3-5% [34,68,69], superior por tanto a la de otros trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia o el trastorno bipolar. Sin embargo, existen importantes diferencias en las tasas de prevalencia de TDAH en adultos en función de aspectos metodológicos como la selección de las muestras o el instrumento utilizado para la detección del trastorno. Esta prevalencia es aún mayor en estudios realizados con

muestras clínicas, tanto de pacientes con TCS como con otros trastornos psiquiátricos. También se observan tasas más elevadas de TDAH en muestras penitenciarias, de modo que se ha estimado que el 45% de delinquentes jóvenes y el 24% de adultos presentarían antecedentes de TDAH en la infancia y alrededor de un 14% continuarían estando sintomáticos en la edad adulta [70].

Respecto a la distribución por sexos, aunque tradicionalmente se ha considerado que en población general el TDAH es mucho más frecuente en niños, adolescentes y adultos varones que en mujeres, las diferencias de género no son tan importantes como se pensaba, de modo que en la actualidad se estima que la proporción de varones y mujeres con TDAH es aproximadamente de 2:1 en niños y adolescentes, y de 1,6:1 en adultos [1]. Sin embargo, las niñas tienen mayor tendencia a presentar primariamente predominio de síntomas de inatención, mientras que los síntomas de hiperactividad e impulsividad son típicamente más habituales en niños y adolescentes varones, si bien el subtipo combinado se presenta de forma similar en ambos sexos [71,72]. Por otro lado, es comúnmente aceptado que existen diferencias de género en la concurrencia de otros trastornos psiquiátricos en individuos de cualquier edad con TDAH, de modo que los varones presentan mayores tasas de los denominados trastornos “externalizantes”, mientras que las chicas presentan con mayor frecuencia los llamados trastornos “internalizantes” [73,74]. En cualquier caso, se considera que las niñas con TDAH son identificadas y remitidas a valoración por los servicios psicopedagógicos más tarde que los niños.

### 4. Comorbilidades psiquiátricas del TDAH

El TDAH presenta una elevada comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos a lo largo de todas las diferentes etapas de la vida [1,75-78]. En la infancia y adolescencia los trastornos de conducta, el trastorno negativista desafiante, los trastornos del aprendizaje, los trastornos de ansiedad y los trastornos del estado de ánimo constituyen las comorbilidades psiquiátricas más frecuentes [1,12,13,15,79]. En el adulto, los trastornos comórbidos al TDAH son similares a los detectados en niños, si bien además del trastorno bipolar, los trastornos depresivos y los

trastornos de ansiedad se observa una mayor prevalencia de los trastornos de la personalidad, particularmente el trastorno límite y el trastorno antisocial de la personalidad, y de los TCS [16,17,21,51,80]. Se ha estimado que al menos un 60-80% de pacientes con TDAH presenta otro trastorno psiquiátrico comórbido [19,81].

Aunque se ha sugerido que las tasas de comorbilidad podrían estar sobrestimadas por el hecho de que habitualmente es el trastorno comórbido al

**Tabla 2.** Probabilidad (odds ratio) de desarrollar otro trastorno mental comórbido en personas con TDAH en comparación con la población general a partir de los datos del National Comorbidity Survey Replication [34]

Trastorno mental comórbido en los últimos 12 meses	Odds ratio*	95% CI
<b>Trastorno del ánimo</b>		
Trastorno depresivo mayor	2,7	1,5-4,9
Distimia	7,5	3,8-15,0
Trastorno bipolar	7,4	4,6-12,0
<b>Trastornos de ansiedad</b>		
Algún trastorno de ansiedad	3,7	2,4-5,5
Trastorno de ansiedad generalizada	3,2	1,5-6,9
Trastornos por estrés postraumático	3,9	2,1-7,3
Fobia social	4,9	3,1-7,6
Trastorno obsesivo compulsivo	1,5	0,2-9,4
<b>Trastornos por consumo de sustancias</b>		
Algún trastorno por consumo de sustancias	3,0	1,4-6,5
Dependencia de alcohol	2,8	0,8-9,8
Dependencia de droga	7,9	2,3-27,3
<b>Trastornos del control de los impulsos</b>		
Trastorno explosivo intermitente	3,7	2,2-6,2

\* Basado en análisis de regresión logística de multivarianza controlando por la edad realizados mediante

TDAH el que lleva al paciente a consulta, lo cierto es que la presencia de comorbilidad en los pacientes con TDAH es una realidad clínica incuestionable con importantes connotaciones clínicas, diagnósticas y terapéuticas [78]. Por otro lado, aunque se ha sugerido que serían los trastornos mentales comórbidos con el TDAH los causantes de la importante disfunción personal, laboral, conductual y social que presentan los pacientes con este trastorno del neurodesarrollo, estudios realizados en pacientes con TDAH sin otra comorbilidad psiquiátrica determinan que estos sujetos igualmente manifiestan alteraciones neuropsicológicas clínicamente significativas y un peor funcionamiento global que los sujetos sanos [48,82]. A continuación se describen las principales comorbilidades psiquiátricas en el adulto con TDAH.

#### 4.1. Asociación del TDAH con otros trastornos mentales

A pesar de la dificultad diagnóstica que en ocasiones puede aparecer debido al solapamiento de determinados síntomas –como las dificultades de atención y concentración, la baja autoestima o el

aumento del nivel de actividad, de la impulsividad o de la irritabilidad frecuentes en la manía–, se ha evidenciado que existe una importante asociación entre el TDAH y los trastornos afectivos [83]. De hecho, la presencia de determinados síntomas afectivos puede enmascarar el diagnóstico de TDAH [84]. De este modo, tal como evidencian importantes estudios poblacionales, niños, adolescentes y adultos con TDAH presentan tasas significativamente más elevadas de depresión que aquellos sin TDAH, y de igual modo el TDAH es significativamente más frecuente en pacientes con un trastorno depresivo que en los que no lo presentan, estimándose que la depresión es 2-3 veces más frecuente en personas con TDAH [15,34]. Así pues, se calcula que en adultos el riesgo de desarrollar un trastorno depresivo mayor es 2,7 veces superior que en población general (Tabla 2) [34]. Se ha descrito que hasta un 50% de pacientes con TDAH presentan un trastorno depresivo comórbido [85,86]. Aunque la caracterización de los síntomas depresivos es similar en pacientes con y sin TDAH, la depresión en pacientes con TDAH se asocia con una edad de inicio más temprana, una duración mayor, un riesgo de suicidio más elevado y una mayor probabilidad de precisar un ingreso hospitalario [86].

También existe una sólida asociación entre trastorno bipolar y TDAH, de tal modo que hasta el 20%

de pacientes con trastorno bipolar presentarían un TDAH comórbido [17,87,88]. Se estima que la presencia de TDAH se asocia con 7,4 veces de mayor riesgo de desarrollar un trastorno bipolar (Tabla 2) [34]. Además, la comorbilidad TDAH y trastorno bipolar se asocia con un riesgo aún mayor de presentar otros trastornos comórbidos, especialmente de TCS, con una prevalencia de hasta el 68%. Se ha observado que los pacientes con TDAH y trastorno bipolar presentan una peor evolución clínica general que los que sólo tienen uno de los dos trastornos, con una aparición más frecuente de episodios afectivos, un inicio más precoz del trastorno bipolar (alrededor de cinco años antes), menos episodios de eutimia, mayor número de intentos de suicidio, más conductas violentas y más problemas legales [84,89].

Los trastornos de la personalidad, particularmente el límite y el antisocial, están entre los trastornos psiquiátricos comórbidos más comunes en pacientes adultos con TDAH. Además, hay un solapamiento de síntomas entre el TDAH y los trastornos de personalidad, como las alteraciones en la regulación emocional, la elevada impulsividad o las dificultades en las relaciones interpersonales [83,90]. Se considera que un 10-20% de pacientes con TDAH presenta también un trastorno de la personalidad [48,90,91], si bien algunos estudios con muestras clínicas han encontrado tasas de trastornos de la personalidad superiores al 50% entre los pacientes con TDAH [92]. No sólo el trastorno de la personalidad límite y el antisocial son particularmente frecuentes en el TDAH, sino que también otros trastornos de la personalidad presentan una elevada prevalencia en pacientes con TDAH [93,94].

Los trastornos de ansiedad son también habituales en pacientes con TDAH, con una prevalencia del 25-50%, tanto en niños y adolescentes como en adultos [34,80,81,95]. Según datos del Nacional Comorbidity Survey (Tabla 2), se ha estimado que los pacientes con TDAH presentan un riesgo 3,7 veces superior de desarrollar un trastorno de ansiedad que la población general [34], si bien otros estudios no han detectado diferencias significativas entre los pacientes con TDAH y un grupo control en la prevalencia de trastornos de ansiedad [81]. Asimismo, y tal como evidencian estudios transversales y longitudinales, el TDAH aparece frecuentemente asociado a los trastornos de la conducta alimentaria, particularmente con aquellos que se caracterizan por una gran impulsividad y una ingesta excesiva, como es el caso de la bulimia, el trastorno por atracones o la obesidad [96]. Por otro lado también es apreciable la asociación entre el TDAH con los trastornos del control de los impulsos (Tabla 2) o con el trastorno de juego patológico, tal como refleja una reciente revisión sistemática con metaanálisis en la que se halló que el 9,3% de pacientes con trastorno de juego patológico presentan un TDAH (97).

## 4.2. Solapamiento del TDAH con los TCS

Entre los trastornos psiquiátricos concurrentes más frecuentes en el paciente adolescente o adulto con TDAH destacan los TCS. La importancia de la patología dual deriva tanto por la consistencia de la asociación entre ambas patologías en los múltiples estudios y en la práctica clínica, como por sus repercusiones sociales y las dificultades clínicas que entraña esta patología dual (Tabla 3). Varios estudios han evidenciado que el TDAH es un factor de riesgo independiente para desarrollar un TCS, de modo que se ha descrito que las personas con TDAH tienen hasta 1,8 veces más riesgo de desarrollar dependencia de nicotina, 1,8 veces al alcohol y 5,2 veces a sustancias ilícitas [98]. Una revisión con metaanálisis y análisis metarregresión, llevada a cabo para establecer la mejor estimación de la prevalencia del TDAH en adolescentes y adultos con TCS, en la que se incluyeron 29 estudios y un total de 6.689 sujetos, evidenció que la prevalencia global en muestras clínicas era del 23%, independientemente de la edad, el género o la procedencia étnica de los sujetos, la duración de la abstinencia y el momento o el ámbito del estudio [21]. Esta revisión también mostró que la prevalencia de TDAH era significativamente menor en sujetos en los que la cocaína era la sustancia principal de abuso en comparación con aquellos con trastornos por consumo de otras sustancias [21].

Las evidencias señalan que por lo general la existencia de un trastorno de conducta en la infancia aumenta el riesgo de desarrollar un TCS en personas con TDAH [24,29,32,99-104]. De hecho, aunque varias revisiones sistemáticas con metaanálisis realizadas a partir de datos procedentes de estudios longitudinales sugieren que la existencia de un TDAH en la infancia se asociaría con un significativo mayor riesgo de desarrollar un trastorno por consumo de alcohol, nicotina, cannabis, cocaína u otras drogas en la adolescencia o en la edad adulta [100,102], la presencia de un trastorno negativista desafiante o un trastorno de conducta explicaría la aparición de mayores problemas asociados con el consumo de sustancias en niños con TDAH [102]. Sin embargo, otros estudios sugieren que la vulnerabilidad del TDAH a desarrollar un TCS se debería fundamentalmente a su asociación con problemas de conducta en la infancia [105]. De hecho, otra revisión con metaanálisis y análisis de metarregresión concluyó que el TDAH no aumentaría el riesgo del consumo de sustancias ilícitas más allá de los efectos del trastorno negativista desafiante o el trastorno de conducta [106]. El riesgo de un TCS parece ser mayor con el TDAH de aparición temprana [102]. En cualquier caso, parece claro que la presencia de un trastorno de conducta en la infancia y adolescencia sería un factor de riesgo para desarrollar un TCS, si bien la

persistencia del TDAH a lo largo de las etapas de la vida constituiría un factor de riesgo independiente en la edad adulta [80,107]. Por otro lado, se ha sugerido a partir de un amplio estudio de gemelos que una mayor gravedad de los síntomas de TDAH y la presencia de rasgos autistas se asociarían con un mayores tasas de trastorno por consumo de tabaco, alcohol y cannabis, incluso tras controlar por la presencia de un trastorno de conducta [108].

No parecen existir diferencias de género en la comorbilidad de TCS en pacientes con TDAH [21,101,102,109]. Por otro lado, diversos estudios coinciden en que el subtipo combinado es el que se asocia con un significativo mayor riesgo de desarrollar un TCS [30,110]. De hecho, los síntomas de hiperactividad-impulsividad parecen ser los que mejor predicen tanto el inicio del consumo como la aparición de un TCS [101,111,112], si bien otros estudios no han observado diferencias entre los subtipos de TDAH en el riesgo de desarrollar un TCS [22,24,113]. Asimismo, no parecen existir diferencias en la prevalencia o el subtipo del TDAH en cuanto a la droga de elección [21,114], ni tampoco entre los sujetos con y sin TDAH en la preferencia de una droga sobre otra [22,32,115]. Sin embargo, se ha evidenciado una relación lineal entre la gravedad del TDAH y el riesgo o la gravedad del TCS [116,117]. Con el objetivo de entender mejor la relación entre TDAH y los TCS es conveniente repasar la asociación entre cada una de las distintas sustancias y el TDAH por separado.

#### 4.2.1. Alcohol y TDAH

Tal y como ocurre con el resto de sustancias, diversos estudios coinciden en reportar una elevada concurrencia entre los trastornos por consumo de alcohol y el TDAH. Un diagnóstico de TDAH en la infancia se asocia con un aumento significativo en el riesgo de desarrollar un trastorno por consumo de alcohol, de modo que los niños con TDAH presentan un riesgo de 1,35-1,7 veces mayor de presentar abuso o dependencia de alcohol en la edad adulta que los niños sin TDAH [100,102]. Este riesgo relativamente bajo podría reflejar las diferencias en el período de seguimiento en los diversos estudios. De hecho, en los estudios con muestras con pacientes adultos de TDAH se han encontrado tasas de abuso o dependencia de alcohol del 17-45%, superiores a las encontradas en población general [33,118-120]. Asimismo, se ha detectado una elevada prevalencia de TDAH, entre el 16 y el 42%, en muestras clínicas de pacientes con un trastorno por consumo de alcohol [30,121-125]. Además, se ha observado que en pacientes adultos con abuso o dependencia de alcohol un diagnóstico de TDAH se asocia con un inicio significativamente más temprano de los problemas con el alcohol, una ingesta diaria de alcohol significativamente más alta, mayor gravedad de su trastorno adictivo y la aparición de otros problemas asociados [122,124,126,127].

#### 4.2.2. Cannabis y TDAH

El cannabis es la sustancia ilegal de abuso más consumida por los pacientes con un diagnóstico de TDAH [21,128,129]. A pesar de la gran heterogeneidad entre los estudios, se ha evidenciado que un diagnóstico de TDAH en la infancia se asocia con un aumento significativo en el riesgo de haber tenido algún consumo de cannabis (OR = 2,29) [102] y con un aumento en aproximadamente 1,5 veces la probabilidad de desarrollar un trastorno por consumo de cannabis en la adolescencia o las primeras etapas de la edad adulta [100,102].

Teniendo en cuenta la interrelación entre el abuso y dependencia de cannabis y el TDAH, y dado que el consumo de cannabis podría ocultar, exacerbar o agravar diversos síntomas propios del trastorno [130,131], así como entorpecer la respuesta al tratamiento [99], es crucial cribar la existencia de abuso o dependencia de cannabis en los sujetos con TDAH. También es importante considerar la posibilidad de un TDAH en los adolescentes o adultos que consultan por un trastorno por consumo de cannabis, particularmente en los pacientes con un consumo prolongado y de inicio temprano, y en aquellos con problemas de conducta desde la infancia [128,132,133].

Son bien conocidas las repercusiones neurocognitivas agudas y a largo plazo del consumo continuado de cannabis, particularmente sobre función ejecutiva [132]. Sin embargo, en un estudio en el que se combinaban pruebas neuropsicológicas y de neuroimagen con el fin de evaluar si el consumo de cannabis afectaba la función ejecutiva en adultos con TDAH comparado con un grupo de sujetos sin este trastorno, se observó que mientras la presencia de TDAH tenía un efecto negativo sobre diversos aspectos de la función ejecutiva, en especial sobre la impulsividad, la memoria de trabajo y la memoria verbal, el consumo actual o pasado de cannabis en los sujetos con TDAH no se asociaba significativamente con una mayor disfunción ejecutiva [134]. Se han reportado resultados similares en otro estudio en el que se valoraba mediante pruebas neurocognitivas y de resonancia magnética funcional los efectos del cannabis sobre el circuito de inhibición en adultos jóvenes con y sin un diagnóstico de TDAH [135]. No obstante, se ha observado que un inicio más temprano del consumo habitual de cannabis, antes de los 16 años de edad, se asocia con una mayor disfunción ejecutiva en sujetos con TDAH [134]. El inicio más precoz en el consumo de cannabis parece ser también uno de los factores de riesgo más potentes para la posterior aparición de consumo de otras sustancias y de vulnerabilidad de un TCS [136,137].

### 4.2.3. Cocaína y TDAH

Estudios realizados con muestras clínicas han mostrado que entre el 10 y el 35% de sujetos con dependencia de cocaína presentan un TDAH comórbido [138-141], habiéndose evidenciado que los niños con TDAH tienen significativamente más probabilidades de desarrollar abuso o dependencia de cocaína en la adolescencia o edad adulta, aproximadamente el doble (OR = 2,05), que los niños sin TDAH [102]. En pacientes con un trastorno por consumo de cocaína un diagnóstico de TDAH se asocia con un inicio más temprano, entre 1,2 y 2 años, en el consumo de cocaína, así como de nicotina, alcohol y cannabis [138,140,142], con un patrón de consumo más frecuente y una evolución más grave de la adicción [137,138] y con mayor comorbilidad psiquiátrica [137,139].

### 4.2.4. Nicotina / tabaco y TDAH

Tal y como ocurre con el resto de sustancias de abuso, existe una sólida interrelación entre el TDAH y la dependencia de nicotina. De hecho, el TDAH es un factor de riesgo independiente para el tabaquismo incluso tras controlar por la presencia de un trastorno de conducta comórbido [29,143]. Los niños con TDAH presentan más del doble de probabilidad de haber fumado tabaco alguna vez a lo largo de la vida [100,102,144] y casi el triple de probabilidades de desarrollar dependencia de nicotina en la adolescencia o edad adulta que los niños sin TDAH [35,102].

Los individuos con TDAH empiezan a fumar tabaco más jóvenes, fuman más cigarrillos/día que los

fumadores sin TDAH [18,116,126,142,143,145] y tienen una mayor dificultad para dejar de fumar que las personas de población general [146]. A su vez, aunque el consumo temprano de alcohol, cannabis o tabaco es predictivo del posterior riesgo de desarrollar problemas por el consumo de otras sustancias, el tabaco es la sustancia con una mayor valor predictivo de un TCS [144,147,148].

### 4.2.5. Opioides y TDAH

Los opioides han sido probablemente las sustancias menos estudiadas en relación con el TDAH. Sin embargo, hay una elevada prevalencia de TDAH en pacientes con dependencia de opioides, habiéndose estimado que entre el 19 y el 55% de pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona presentarían antecedentes de TDAH en la infancia [26,27,149-152]. La mayoría de estos pacientes continuaban presentando un diagnóstico de TDAH en la edad adulta, con síntomas que interferían significativamente en su funcionamiento diario [26,151,153].

En sujetos con dependencia de opioides la existencia de un TDAH se asocia con una evolución con más complicaciones y más graves, incluyendo tasas significativamente más elevadas de dependencia de sustancias y de otros trastornos psiquiátricos comórbidos (especialmente trastornos afectivos, trastornos de ansiedad o trastorno antisocial de la personalidad), con una mayor gravedad del trastorno adictivo, así como de un curso más grave de la patología dual y de su evolución en general [26,149,150,152,153-155].

**Tabla 3.** Evolución de los pacientes con patología dual, TDAH y TCS, en comparación con los que presentan únicamente un TCS o un TDAH

Inicio más temprano en el consumo y en el abuso de sustancias [18,122, 124,126,138,142,155]
Mayor gravedad y cronicidad del trastorno adictivo [18,26,28,122,138,140,142,144,152,155]
Peor evolución de los síntomas del TDAH [129,144]
Mayores alteraciones neuropsicológicas y cognitivas [133,154]
Tasas más elevadas de policonsumo [18,28,138,155]
Tasas más elevadas de comorbilidad psiquiátrica [26,139,152,155-157]
Menor retención en el tratamiento [19,144]

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

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

### 4.3. Relación entre el TDAH y los TCS. Modelos explicativos de la patología dual

El consumo, el abuso y la adicción a la nicotina, el alcohol u otras sustancias es mayor en sujetos con TDAH debido a la combinación de diversos factores de riesgo (Tabla 4) [20,23,25,158-161]. Entre éstos se incluyen mecanismos neurobiológicos comunes, el deterioro en el funcionamiento psicosocial, académico y laboral, o la comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos, si bien también parecen ser importantes determinados rasgos caracteriales y síntomas que con frecuencia aparecen con el TDAH y con los TCS, como la impulsividad o la baja autoestima, las alteraciones neuropsicológicas características del TDAH, particularmente déficits en la función ejecutiva, o la hipótesis de la automedicación.

#### 4.3.1. Mecanismos neurobiológicos comunes

Estudios de neuroimagen han permitido identificar alteraciones funcionales y estructurales en diferentes áreas cerebrales, como los sistemas frontosubcorticales o el circuito cíngulo frontal-parietal, que

también están involucrados en la neurobiología de los TCS [5,162,163]. Estas y otras alteraciones neuroanatómicas permitirían explicar los déficits a nivel atencional, así como en los sistemas de motivación y recompensa que presentan los pacientes con TDAH [163-165]. Asimismo, se ha observado que la respuesta terapéutica del metilfenidato está mediada por el aumento de la neurotransmisión dopaminérgica entre otras regiones cerebrales a nivel del estriado ventral, un área involucrada con la recompensa y la motivación [166].

El déficit de recompensa característico del TDAH se manifiesta por la aversión al retraso de la gratificación y por la preferencia por pequeñas recompensas inmediatas, y podría estar mediado por la menor disponibilidad de los receptores dopaminérgicos D2/D3 y del transportador de dopamina en sujetos con TDAH en dos regiones cerebrales claves para los sistemas de recompensa y motivación: el núcleo accumbens y el cerebro medio [163]. De hecho, la vía dopaminérgica del mesoaccumbens que proyecta desde el área tegmental ventral en el cerebro medio hasta el núcleo accumbens es clave en los fenómenos de recompensa y motivación [167] y parece subyacer a los déficits motivacionales y de recompensa observados en pacientes con TDAH, y por lo tanto su menor respuesta a la recompensa y su mayor vulnerabilidad al abuso de sustancias [163,165].

Por otro lado, diversos estudios con series amplias de sujetos han evidenciado una asociación entre el consumo de tabaco, alcohol u otras drogas durante el embarazo y el mayor riesgo de TDAH en el niño [168,169]. En el caso del tabaquismo materno, se ha visto que los hijos de madres fumadoras durante el embarazo tienen aproximadamente tres veces más probabilidades de presentar un diagnóstico clínico de TDAH que los hijos de no-fumadoras, con un aumento de dos a cuatro veces en el riesgo esperable de desarrollar un TDAH [170]. El riesgo es mayor cuanto mayor y más continuado es el consumo [171]. La asociación entre el consumo de sustancias durante la gestación y la aparición de un TDAH en el niño parece relacionarse predominantemente con factores de tipo genético y no a un efecto teratógeno del tabaco u otras drogas [169,172]. Esto sería consistente con los estudios que sugieren que concurrencia de TDAH y los TCS es debida a factores genéticos comunes y una fisiopatología molecular compartida entre los dos grupos de trastornos [173,174]. Por lo tanto, coincidiría con los estudios genéticos que han mostrado que algunos de los genes candidatos identificados en el TDAH también se han asociado con los TCS y sus fenotipos relacionados [175,176].

#### **4.3.2. Deterioro en el funcionamiento psicosocial**

Niños, adolescentes y adultos con TDAH presentan mayor deterioro en diversas áreas de su funcionamiento psicosocial, entre las que se incluyen mayor rechazo social, peor rendimiento académico y laboral o problemas en las relaciones familiares e interpersonales [49,81,159]. Estos diversos problemas y alteraciones que con frecuencia aparecen en el curso de la evolución natural del TDAH se deben primariamente al propio TDAH y no a los trastornos psiquiátricos comórbidos [81].

Aunque existe una notable heterogeneidad en las dificultades interpersonales o en el funcionamiento y el rendimiento que puede experimentar el individuo con TDAH, y que por lo general está relacionada con la variable expresión fenotípica de los síntomas, estas complicaciones del TDAH, que con frecuencia están interrelacionadas con los trastornos de conducta y la impulsividad, también son predictores de la aparición de diversos tipos de conductas problemáticas, incluido el consumo de sustancias a lo largo de la adolescencia y las primeras etapas de la edad adulta [159,177,178]. De hecho, hay que tener en cuenta que el inicio del consumo de sustancias durante la adolescencia se produce primordialmente en el contexto social [159].

#### **4.3.3. Comorbilidad con otros trastornos mentales**

La elevada comorbilidad con otros trastornos mentales es otro factor determinante en la vulnerabilidad al abuso de drogas entre pacientes con TDAH. Los niños con TDAH presentan un riesgo más elevado de presentar trastornos de la conducta y de desarrollar un trastorno antisocial de la personalidad (TAP) [179]. Tal y como se ha mencionado previamente, los trastornos de conducta y el TAP son factores reconocidos de predisposición a los TCS, tanto en pacientes con TDAH como sin TDAH [24,100,101,106,116,180,181]. En individuos con TDAH los trastornos de la conducta se asocian además con un inicio más precoz del consumo, una mayor gravedad del trastorno adictivo y una evolución con más complicaciones que los que presentan un TDAH o un trastorno de la conducta únicamente [25,126,182,183].

Como ya se ha descrito previamente, el trastorno bipolar que presenta una elevada comorbilidad con el TDAH y con los TCS es un factor de vulnerabilidad para el abuso o dependencia de sustancias tanto en pacientes con como sin un diagnóstico de TDAH. De hecho, en pacientes con TDAH la coexistencia de un trastorno bipolar es un factor de riesgo independiente para los TCS [156,184]. Es posible que este mayor riesgo de desarrollar un TCS en pacientes que presenten un TDAH y un trastorno bipolar esté relacionado con la exacerbación de los déficits cognitivos, incluyendo problemas de índole atencional, en la memoria de trabajo y en las funciones ejecutivas asociadas con esta comorbilidad [184]. Dada la elevada comorbilidad de otros trastornos mentales, incluyendo los trastornos afectivos, el trastorno bipolar, los trastornos de ansiedad o los diversos trastornos de personalidad, también en la infancia y la primera etapa de la adolescencia antes de haber emergido el consumo de sustancias [157,185,186], se ha sugerido su posible influencia en la vulnerabilidad a los TCS en pacientes con un TDAH.

#### **4.3.4. Otros síntomas y rasgos asociados**

La mayor vulnerabilidad al abuso de sustancias en personas con TDAH parece estar relacionada también con los síntomas nucleares del TDAH, especialmente con la impulsividad, así como con otros rasgos, síntomas y problemas que con elevada frecuencia aparecen asociados al TDAH y que también aparecen vinculados a los TCS y parecen aumentar la vulnerabilidad al trastorno adictivo en individuos con TDAH, como la baja autoestima o las alteraciones en la función ejecutiva, que se abordarán en

el siguiente apartado [154,159]. Asimismo, ciertos rasgos de temperamento o carácter, que están determinados genéticamente –como la búsqueda de novedades y de sensaciones, la evitación del daño, el procesamiento emocional o las alteraciones de la impulsividad–, se encuentran todos ellos presentes con elevada frecuencia tanto en el TDAH como en los TCS y presentan sustratos neurobiológicos que pueden ser útiles para entender la importante relación entre ambas patologías y ayudar a entender por qué los sujetos con TDAH presentan mayor riesgo de desarrollar un trastorno adictivo [187-190].

La impulsividad, uno de los elementos característicos del TDAH y responsable además de importantes alteraciones funcionales, adquiere especial relevancia durante la adolescencia y las primeras etapas de la edad adulta, período del desarrollo en el que se aprecia un mayor número de conductas de riesgo y el inicio en el consumo, y durante el cual las tasas de TCS son más elevadas [191]. La impulsividad también está asociada con el desarrollo de un trastorno adictivo, particularmente durante la adolescencia, y es un factor de rasgo común entre los TCS y otros trastornos psiquiátricos [190,192,193], por lo que los sujetos con TDAH y con mayores problemas de impulsividad presentarán a su vez una mayor vulnerabilidad a los TCS [111,113,158,188,194].

#### 4.3.5. Alteraciones de tipo neuropsicológico

El TDAH cursa con un amplio espectro de alteraciones neuropsicológicas que afectan a diversos aspectos relacionados con la atención y con la función ejecutiva, incluyendo alteraciones en la respuesta de inhibición y en la capacidad de planificación, y dificultades en la flexibilidad cognitiva, en la fluidez verbal y en la memoria de trabajo [195,196]. Todas estas alteraciones en la esfera cognitiva parecen ser independientes de la edad, del género, de la comorbilidad psiquiátrica o de la coexistencia de un trastorno del aprendizaje [197]. Estudios prospectivos, de varios años de seguimiento con series amplias de pacientes con TDAH y grupos control, han evidenciado en individuos con TDAH la asociación de los déficits en la función ejecutiva con un peor rendimiento académico y aparición de mayores problemas laborales [198]. Estas alteraciones neuropsicológicas son muy parecidas a las observadas en adultos con un TCS; de hecho, se ha postulado que los déficits en el control ejecutivo serían claves en el desarrollo y mantenimiento de los trastornos adictivos [159], y se incluirían entre los factores determinantes de la vulnerabilidad al abuso de sustancias en pacientes con TDAH, especialmente si consideramos el impacto potencial de un consumo precoz de sustancias sobre el cerebro aún en desarrollo del adolescente.

#### 4.3.6. Hipótesis de la automedicación

Por último, a pesar de los limitados datos disponibles, se ha propuesto que al menos un subgrupo de sujetos con TDAH consumirían drogas de abuso en un intento de automedicarse los síntomas de este trastorno [199,200]. Recientemente, además, en un estudio de neuroimagen se ha explorado la base neurobiológica de la teoría de la automedicación con patología dual, observándose una menor disponibilidad del transportador de dopamina a nivel estriatal en adolescentes con TDAH y TCS, sugiriéndose que las drogas provocarían una regulación a la baja de los transportadores de dopamina y relacionándolo con la automedicación [201]. Dada la cronicidad del trastorno, es frecuente la aparición de baja autoestima y sentimientos de desmoralización y fracaso, factores que frecuentemente se asocian con el abuso de sustancias en la adolescencia [202] y que se ha sugerido que estarían relacionados con la progresión y el desarrollo de un TCS en pacientes con TDAH [161].

En uno de los escasos estudios en los que específicamente se ha evaluado la hipótesis de la automedicación como modelo explicativo de la patología dual, se ha observado que una parte importante de adolescentes mayores y adultos con TDAH consumían tabaco, alcohol u otras drogas de abuso para mejorar su estado de ánimo o para dormir mejor [36]. En este sentido, cabe recordar los efectos de la nicotina sobre varias funciones cognitivas, como la atención, la memoria de trabajo o la función ejecutiva [203]. También hay algunas evidencias indicativas de la preferencia del consumo de tabaco o de drogas ilegales como el cannabis, la droga más frecuente en sujetos con TDAH, sobre el alcohol [32]. De hecho, se ha sugerido que en adolescentes con TDAH y síntomas prominentes de hiperactividad-impulsividad, el consumo de cannabis podría explicarse como un intento de automedicación [114]. Sin embargo, tal y como se ha indicado anteriormente, no se han observado preferencias de drogas específicas por parte de los pacientes con TDAH o entre los subtipos de TDAH [2,21,26,32,114,184], aspecto que parecería estar en conflicto con la hipótesis de la automedicación.

## 5. Evaluación y diagnóstico del paciente dual con TDAH y TCS

El TDAH es un trastorno habitualmente infradiagnosticado en la edad adulta [3], siendo frecuente que el paciente acuda a consulta por síntomas que atribuye a otro trastorno psiquiátrico que pudiera presentar de manera comórbida. En estos casos, que constituyen el modo de presentación en consulta más frecuente de los pacientes adultos con TDAH, es habitual que el paciente desconozca su diagnóstico o no haga referencia al mismo por considerar que no guarda relación con los síntomas por los que consulta. Es necesario por lo tanto que los profesionales sanitarios que trabajan con pacientes en los que la prevalencia del TDAH es elevada, como es el caso de los TCS, sepan detectar la presencia y evaluar adecuadamente ambos trastornos. En cualquier caso, cabe resaltar que, independientemente del ámbito de trabajo o de los recursos disponibles, la herramienta principal para realizar el diagnóstico de la patología dual TDAH-TCS es siempre una buena y detallada historia clínica [2,204].

### 5.1. Evaluación del TDAH: la historia clínica

Dado que, como se ha comentado, el paciente adulto no suele referir un diagnóstico previo o sospecha de un TDAH, es importante saber detectar en la entrevista signos o síntomas que nos puedan poner sobre la pista de este trastorno. Estas “señales de sospecha” suelen consistir en dificultades crónicas en determinadas áreas del funcionamiento o en fracasos biográficos repetidos y que el paciente presenta desde antes del inicio del consumo y con ello de que desarrolle el trastorno adictivo por el que consulta, aunque es muy posible que éste los haya empeorado. En la Tabla 5 se recogen algunas de estas señales sugerentes de un posible TDAH. Es importante mencionar que, si bien algunas de estas “pistas” pueden ser muy frecuentes o indicativas de TDAH, no dejan de ser meros indicadores de sospecha, y no hay ninguna cuya aparición o inexistencia dé ineludiblemente certeza plena o, por el contrario, excluya el diagnóstico de TDAH.

La presencia del TDAH se evaluará atendiendo a la presencia de los criterios de inatención e hiperactividad-impulsividad necesarios para establecer un diagnóstico según los criterios DSM o CIE. Para ello es necesario prestar especial atención a la recogida de datos biográficos relativos a la infancia, dado que para llegar a un diagnóstico, el DSM-5 establece como criterio necesario que alguno de los síntomas

estén presentes antes de los 12 años de edad [1]. Por lo tanto, es siempre esencial recoger una amplia historia cronobiográfica. Aunque el DSM-5 ha ampliado hasta los 12 años el límite de edad para la aparición de síntomas de TDAH que el DSM-IV-TR tenía estipulado en 7 años, permitiendo en teoría una mayor fiabilidad diagnóstica, no debemos olvidar que en la evaluación de pacientes adultos la realización de un diagnóstico retrospectivo va a estar muy condicionado por la memoria del paciente y/o los informadores, y por lo tanto puede haber importantes imprecisiones a la hora de establecer la edad concreta de inicio de los síntomas [205,206]. Esto puede ser especialmente relevante en aquellas situaciones en las que, como se ejemplifica en el aspecto académico en el siguiente párrafo, se dieran circunstancias compensadoras que modularan la expresión conductual o funcional de los síntomas. En cualquier caso, pese a la dificultad que puede acarrear establecer una edad de inicio clara de los síntomas, no debemos perder de vista que es siempre en la infancia y no más tarde cuando aparecen los primeros síntomas del TDAH.

Por otro lado, para poder diagnosticar un TDAH, los síntomas del mismo deben estar presentes en dos entornos o contextos (por ejemplo en casa, en la escuela, en el trabajo, con los amigos, en otras actividades...) e interferir de forma significativa sobre el funcionamiento del paciente [1]. A nivel académico es frecuente que el paciente haya presentado problemas de aprendizaje (especialmente en lectura, en escritura y, en menor medida, en cálculo), dificultades en la adquisición de habilidades de estudio, bajo rendimiento académico o suspensos frecuentes [49,207,208]. No obstante, la ausencia de una historia de fracaso académico no excluye la posibilidad de un TDAH, ya que es posible que el paciente pudiera compensar las dificultades atencionales con otros recursos cognitivos o intelectuales, o bien mediante estrategias conductuales, como por ejemplo una supervisión estrecha, una estimulación externa constante o una sobrededicación del tiempo extraescolar a reforzar las tareas académicas. A nivel familiar es posible que el paciente recuerde la existencia de frecuentes discusiones o castigos, que, aunque puede guardar relación con la presencia de un trastorno de conducta o un trastorno negativista desafiante, en muchas ocasiones sea simplemente el reflejo de los problemas ocasionados por los síntomas de TDAH (incapacidad para permanecer sentado, acabar las tareas o realizar los deberes, olvido de las responsabilidades encomendadas, realización de acciones impulsivas o temerarias...). Ya de adultos, a nivel laboral, los pacientes con TDAH

**Tabla 5.** Algunas pistas para la sospecha de un diagnóstico de un TDAH

<b>Dificultades académicas</b>	Bajo rendimiento académico, abandono de los estudios, fracaso escolar, problemas del aprendizaje
<b>Dificultades en la interacción con otras personas</b>	Reacciones temperamentales, problemas para mantener el hilo de una conversación o impaciencia manifiesta para esperar el turno de palabra Crisis de pareja o conflictos laborales frecuentes Dificultad para conseguir y mantener una estabilidad (trabajo, pareja)
<b>Dificultades en la organización</b>	Dificultades para seguir horarios, completar tareas o seguir instrucciones Mala capacidad de gestión del tiempo, del dinero o de los recursos Incapacidad para hacer una cola, impaciencia para esperar su turno
<b>Dificultades en actividades de la vida diaria</b>	Impulsividad en la toma de decisiones Propensión a los accidentes, a las conductas temerarias o a inmiscuirse en disputas Aburrimiento frente a la rutina o frecuentes deseos de “romper con todo”
<b>Problemas emocionales</b>	Problemas de autoestima o falta de confianza en sí mismo Problemas en el control de la ira

pueden relatar haber tenido frecuentes cambios de trabajo o despidos, conflictos con compañeros de trabajo o con las figuras de autoridad, o dificultades para cumplir con los horarios y con los plazos o para llevar a cabo tareas de cierta responsabilidad o que requieran un mayor esfuerzo intelectual. A nivel familiar son frecuentes las crisis o rupturas de pareja, así como las dificultades para mantener una rutina en las tareas del cuidado de la casa o para cumplir con las responsabilidades familiares (pueden, por ejemplo, presentar frecuentes olvidos a la hora de dar una medicación a los hijos o incumplir sistemáticamente con los horarios de entrada y recogida de los hijos al colegio).

Es importante tener en cuenta que, al evaluar los síntomas del TDAH que persisten en la edad adulta, puede que no todos los síntomas presentes en la infancia aparezcan en la edad adulta. De esta forma, mientras que las dificultades atencionales y ejecutivas suelen persistir a lo largo de las etapas del desarrollo, la impulsividad y, sobre todo, la hiperactividad pueden haberse enmascarado, atenuado o incluso desaparecido con el paso de los años [5,6,209]. En la edad adulta, la presencia de un nú-

mero de criterios inferior a cinco, estando presentes el resto de características diagnósticas y, especialmente, cuando hay una repercusión importante de los síntomas sobre el funcionamiento del paciente, no debe hacernos descartar el TDAH, sino que en este caso estaría indicado establecer un diagnóstico de TDAH en remisión parcial [1].

Para realizar correctamente el diagnóstico de TDAH también es necesario precisar si los síntomas han tenido un curso persistente a lo largo del tiempo. La presencia de impulsividad o de dificultades atencionales que únicamente presentan un carácter episódico no es característica y debe hacernos pensar en la presencia de otro trastorno. Además, es importante establecer si el impacto de los síntomas del TDAH sobre la vida del paciente no obedece a otras circunstancias, lo que en ocasiones puede resultar difícil ante la presencia de un TCS comórbido. En este caso se debe evaluar detenidamente en el paciente su estado y funcionamiento previo al consumo o en períodos prolongados de abstinencia. Los problemas académicos, familiares y laborales anteriormente mencionados, la dificultad para mantener relaciones de pareja estables, la práctica

de conductas de riesgo (relaciones sexuales sin protección, deportes de riesgo o búsqueda constante de nuevas sensaciones), o la historia de accidentes de tráfico o laborales frecuentes, entre otros, pueden reflejar el impacto de los síntomas de TDAH en el paciente (Tabla 5).

Para completar la evaluación del paciente con TDAH es muy recomendable disponer también de información aportada por familiares. Aunque algunos autores han indicado que la información aportada por el paciente resulta ser la más fiable para el diagnóstico, lo cierto es que habitualmente tiende a subestimar la repercusión funcional del TDAH, por lo que los informadores pueden ser de gran ayuda para precisar o clarificar datos tanto de la infancia como del estado actual del paciente [205,210,211]. Además, dada la elevada heredabilidad del TDAH, es posible que familiares del paciente puedan aportar información adicional de antecedentes del trastorno en otros miembros de la familia. De hecho, la presencia de antecedentes de TDAH en los familiares de un paciente es un dato de gran valor para la sospecha del trastorno, pero la ausencia de los mismos no debe hacernos descartar en ningún caso el diagnóstico, dado precisamente el fenómeno de infradiagnóstico ya mencionado.

## 5.2. Diagnóstico diferencial

Es importante recordar que para establecer el diagnóstico de un TDAH se exige la exclusión de otros trastornos que puedan explicar mejor la presencia de los síntomas en el paciente. La presencia de una esquizofrenia o de otro trastorno psicótico en el contexto del cual aparezcan las dificultades cognitivas o conductuales propias del TDAH es una condición excluyente para éste último [1].

Los trastornos afectivos, los trastornos de ansiedad, los trastornos disociativos, los trastornos de la personalidad y los episodios de intoxicación o abstinencia de sustancias también pueden ser excluyentes para el diagnóstico de TDAH si los síntomas aparecen únicamente en el curso de alguno de estos trastornos y pueden ser explicados por ellos. Además, debemos tener en cuenta que alguno de estos trastornos psiquiátricos pueden falsear los resultados de los instrumentos de evaluación del TDAH, como ocurre por ejemplo en el trastorno bipolar, donde en un reciente estudio se describió que una tercera parte de los pacientes con trastorno bipolar evaluados presentaron falsos positivos en la Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) [17]. También es necesario contemplar la existencia de otras patologías médicas que pueden

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

Patología	Inatención	Impulsividad	Hiperactividad	Aumento autoestima	Conductas de riesgo	Curso episódico	Inicio en infancias
Depresión	+	+/-	+/-	0	0	+	+/-
Hipomanía	++	++	++	++	+	+	+/-
Trastorno de ansiedad	+	0	+	0	0	+/-	+/-
Trastornos disociativos	+	+/-	+/-	0	+/-	+	0
Trastornos personalidad	+/-	++	+/-	+/-	+	0	0
TCS	+	++	+	+/-	+	+/-	0

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

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

manifestarse con síntomas similares a los del TDAH mediante la historia clínica y, si precisa, mediante la realización de las exploraciones complementarias pertinentes. Las principales patologías que deben contemplarse en el diagnóstico diferencial del TDAH se recogen en las Tablas 6 y 7.

### 5.3. Evaluación del TCS

La evaluación de un TCS en un paciente con TDAH debe recoger de manera exhaustiva todos los datos relacionados con el consumo, incluyendo una historia completa de todas las sustancias de abuso consumidas por el paciente a lo largo de su vida, la edad de inicio de cada uno de los consumos, las vías de administración, las dosis empleadas, el contexto en que fueron consumidas, los efectos experimentados, las complicaciones derivadas del uso agudo o prolongado a lo largo del tiempo, los intentos de dejar el consumo y los tratamientos indicados [213]. Si es posible, debe recabarse también información sobre la historia de consumo en familiares del paciente, que en ocasiones puede conducir a la sospecha en éstos de un TDAH no diagnosticado.

Algunos autores recomiendan un período de abstinencia de un mes antes de la evaluación de los criterios de TDAH que presenta un paciente en el momento actual, para poder obtener una mayor fiabilidad de la información y seguridad en el diagnóstico [214]. Sin embargo, esto a menudo no resulta posible, por lo que se deberá recurrir a realizar una detallada historia de los síntomas durante los períodos de abstinencia o anteriores al inicio del consumo para tratar de establecer si éstos son primarios o inducidos [215].

### 5.4. Escalas de evaluación del TDAH

En la actualidad disponemos de un amplio número de instrumentos de evaluación, escalas y entrevistas que permiten la recogida de información del TDAH en pacientes adultos de manera fiable y válida [216]. No obstante, en ningún caso se debe realizar un diagnóstico de TDAH a partir exclusivamente de las puntuaciones obtenidas en las escalas, ya que pueden aparecer falsos positivos y negativos, y supondría renunciar al enfoque crítico que permite el

realizar una exploración clínica en profundidad del cuadro clínico en su conjunto [217]. De hecho, la Canadian ADHD Resource Alliance (CADDRA) recomienda que establezcamos nuestra impresión clínica antes de mirar los resultados de los instrumentos de evaluación del TDAH [212]. A continuación se describen los principales instrumentos traducidos y la mayoría de ellos validados al castellano para la evaluación del TDAH en el adulto (Tabla 8).

### 5.4.1. Entrevistas clínicas

- **Conners Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV (CAADID).** Esta entrevista semiestructurada consta de dos partes, una primera para la recogida de características sociodemográficas, junto con información general relativa al desarrollo, psicobiografía y factores de riesgo, y una segunda dirigida a evaluar uno por uno y mediante ejemplos los criterios DSM-IV de TDAH, tanto en la infancia como en la edad adulta [218]. Además, incluye una valoración del deterioro causado por el trastorno tanto en la infancia como en la edad adulta. Fue la primera entrevista para el diagnóstico del TDAH en adultos que fue validada en castellano, mostrando una sensibilidad del 98,9% y una especificidad del 67,7%, evidenciándose que se trata de un instrumento diagnóstico válido y útil para evaluar el TDAH en adultos, tanto en la práctica clínica diaria como en el ámbito de la investigación [219].
- **Diagnostisch Interview Voor ADHD bij volwassenen o Entrevista Diagnóstica del TDAH en adultos (DIVA 2.0).** Se trata de una entrevista estructurada para el diagnóstico de TDAH en adultos según criterios DSM-IV y extrapolable al DSM-5 en la que se proporcionan ejemplos de las posibles dificultades que puede experimentar el paciente con este trastorno en diferentes ámbitos de la vida diaria para cada uno de los criterios diagnósticos tanto en la niñez y la adolescencia, como en la edad adulta [220]. La DIVA se divide en tres partes, aplicables cada una de ellas tanto en la infancia como en la etapa adulta; en las dos primeras se abordan los criterios para el déficit de atención y para la hiperactividad-impulsividad, mientras que la tercera se centra en el inicio y la disfunción causada por los síntomas del TDAH. Se aconseja entrevistar al paciente, siempre que sea posible, en presencia de la pareja o un familiar que pueda proporcionar información colateral fiable. Existe una traducción validada al castellano [220].
- **Entrevista para TDAH de Barkley.** Es una entrevista semiestructurada para el diagnóstico de TDAH [221]. Incluye los síntomas que consti-

tuyen el diagnóstico del TDAH según criterios DSM-IV-TR, junto con otros síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad que pueden incidir en la gravedad del trastorno. Está traducida al castellano, aunque no validada.

- **Psychiatry Research Interview for Substance and Mental Disorders (PRISM).** Es una entrevista semiestructurada para la detección de los TCS y de otros trastornos psiquiátricos de eje I, que incluye una sección para el TDAH en el adulto [222,223]. Está traducida y validada en castellano y presenta unas buenas propiedades psicométricas en la detección de TDAH asociado a los TCS, con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 87,5% [224].

### 5.4.2. Escalas de cribaje y de valoración clínica

- **Adult Attention-deficit/hyperactivity Disorder Quality-of-Life Scale (AAQoL).** Esta escala, que presenta unas aceptables propiedades psicométricas, fue desarrollada para evaluar específicamente la calidad de vida en pacientes adultos con TDAH [225]. Consta de 29 ítems que se puntúan en una escala de Likert de cinco puntos y que están agrupados en cuatro dominios o subescalas que evalúan áreas como productividad vital, perspectiva de vida, salud mental y relaciones sociales. Este instrumento ha sido validado en un estudio multicéntrico realizado en diferentes países europeos, incluyendo España [226].
- **Adult ADHD Self-Report Scale v.1.1 (ASRS v.1.1).** Se trata de una escala autoaplicada con 18 ítems (puntuados entre 0 y 4) que corresponden a los 18 criterios diagnósticos del DSM-IV-TR –y por lo tanto también del DSM-5– y que fue desarrollada por la Organización Mundial de la Salud con el objetivo de evaluar la presencia de síntomas de TDAH en la edad adulta [227]. La primera sección de dicha escala está constituida por los seis ítems, cuatro de inatención y dos de hiperactividad, que mejor predicen el diagnóstico de TDAH y corresponde a la escala de cribaje. Esta escala ha sido validada al castellano, tanto en pacientes ambulatorios sin comorbilidad [228], como en pacientes en tratamiento por un TCS [229]. De hecho, tal y como se ha evidenciado en un estudio amplio internacional multicéntrico la ASRS es un instrumento de cribado sensible y válido para identificar posibles casos de TDAH en sujetos adultos con trastornos adictivos [230].
- **Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale IV de DuPaul.** Este instrumento fue diseñado para evaluar en el adulto la presencia en el momento actual de cada uno de los 18

ítems de TDAH descritos en los criterios DSM-IV-TR, puntuándolos en una escala de Likert de 0 a 3 [231]. Puede ser administrada por un clínico experimentado o bien completada por el propio paciente o un familiar cercano. En la versión en castellano se ha establecido un punto de corte de 24 para el TDAH de tipo combinado (sensibilidad: 81,9%; especificidad: 87,3%) y de 21 para el inatento (sensibilidad: 70,2%; especificidad: 76,1%) [232].

- **Conners Adult ADHD Rating Scale (CAARS).** Existen tres versiones de esta escala: larga (61 ítems), corta (26 ítems) y de cribaje (30 ítems). Cada una de las preguntas puntúa de 0 a 3. La versión larga, autoadministrada, ha sido validada al castellano [233]. Se ha descrito que, junto con la WURS, es la escala de evaluación para el TDAH en el adulto con mejores propiedades psicométricas [234]. Sin embargo, más recientemente se han planteado dudas tanto sobre la validez de constructo como de la validez discriminativa de esta escala, por lo que aunque se trataría un adecuado instrumento de cribaje, su fiabilidad diagnóstica sería baja [235,236].
- **Wender-Utah Rating Scale (WURS).** Es una escala autoaplicada desarrollada para la evaluación retrospectiva de la sintomatología del TDAH durante la infancia [237]. Consta de 61 ítems que puntúan de 0 a 4. Los autores de la validación al castellano recomiendan emplear como punto de corte una puntuación de 37 [238]. Se ha sugerido que en comparación con la CAARS y la ASRS v1.1, la WURS sería la escala con mayor sensibilidad para detectar casos de TDAH en pacientes duales [239]. Asimismo, se ha descrito que el uso combinado de la WURS y de la ASRS presenta unas buenas propiedades psicométricas en poblaciones clínicas de consumidores, de modo que una

puntuación positiva en la ASRS y en la WURS presentaría una sensibilidad del 92,3% y una especificidad del 73,6% [121]. Por otro lado, en otro estudio en el que se comparaba la utilidad clínica y la validez de la WURS, la CAARS y la ASRS v1.1 como instrumentos de cribaje en un muestra ambulatoria de 102 pacientes con dependencia de cocaína, se apreció que la coadministración de la WURS y la CAARS proporcionaban la mayor sensibilidad [239].

## 5.5. Exploraciones complementarias

A pesar de las aportaciones que desde la neuroimagen, la neurofisiología y la neuropsicología se han realizado en los últimos años y que han permitido un mayor conocimiento del TDAH, ninguna de las exploraciones que estas especialidades ofrecen son imprescindibles o sirven por sí solas para el diagnóstico del trastorno [2,240]. De hecho, las pruebas neuropsicológicas presentan una baja capacidad para discriminar entre pacientes con y sin un diagnóstico de TDAH [241,242]. Sin embargo, las exploraciones neurofisiológicas, las pruebas de neuroimagen y las valoraciones neuropsicológicas pueden tener utilidad para ayudar a realizar el diagnóstico diferencial con otros trastornos que puedan aparecer asociados o para descartar patologías que excluyan el diagnóstico de TDAH, así como para proporcionar información complementaria en los pacientes con TDAH acerca del grado de afectación a nivel cognitivo y funcional que ayuden a establecer un abordaje terapéutico más adecuado a las necesidades del paciente [242].

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

**Tabla 8.** Instrumentos de valoración del TDAH en adultos, disponibles en español

<b>Entrevistas clínicas</b>	Diagnostisch Interview Voor ADHD bij volwassenen o Entrevista diagnóstica del TDAH en adultos (DIVA 2.0) [220] Conners Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV (CAADID) [218,219] Entrevista para TDAH de Barkley [221] Psychiatry Research Interview for Substance and Mental Disorders (PRISM) - Sección de TDAH [222-224]
<b>Escalas clínicas de evaluación</b>	Adult ADHD Self-Report Scale v.1.1 (ASRS v1.1) [227-230] Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale IV de DuPaul [231,232] Conners Adult ADHD Rating Scale (CAARS) [233,235,236] Wender-Utah Rating Scale (WURS) [121,237,238]. Adult Attention-deficit/hyperactivity Disorder Quality-of-Life Scale (AA-QoL) [225,226]

## 6. Abordaje terapéutico del paciente con TDAH y patología dual

Como podemos apreciar en relación con otras combinaciones de patología dual, el tratamiento del paciente con TDAH y un TCS dual debe ser integrado e integral, siendo esencial el abordaje adecuado del TCS y la abstinencia para alcanzar la estabilización de los síntomas del TDAH. Junto con los fármacos específicos para la patología dual, en muchos casos resultan necesarias intervenciones psicoterapéuticas, siendo los abordajes cognitivo-conductuales los que más útiles se han mostrado para esta patología dual.

### 6.1. Aspectos generales del tratamiento del TDAH

En la actualidad está ampliamente aceptado que el tratamiento de elección para el TDAH tanto en niños y adolescentes como en adultos es el abordaje multimodal o integral, que combina el tratamiento farmacológico con el psicosocial [212,217]. De manera individual, la farmacoterapia constituye la primera opción terapéutica, ya que la evidencia de su eficacia supera a la de cualquier otra intervención [217,240,243]. Además, tal y como evidencian sendas revisiones sistemáticas de estudios realizados en Estados Unidos y en Europa, el tratamiento adecuado y en particular la medicación para el TDAH no sólo es eficaz, sino también coste-efectivo, tanto en niños y adolescentes como en adultos [244,245]. No obstante, a pesar de la elevada eficacia del tratamiento farmacológico para el TDAH en comparación con el de otros trastornos psiquiátricos, con un tamaño del efecto que oscila entre 0,39 y 0,96 para los diferentes fármacos [246], no debemos olvidar que hay aproximadamente un 20-30% de pacientes en los que la medicación resulta ineficaz. Aunque no existen estudios concluyentes al respecto, se ha propuesto que la existencia de una buena respuesta o de una mala tolerancia a un tratamiento específico para el TDAH en un familiar cercano que presente el trastorno puede resultar orientativa para elegir o descartar de entrada un determinado tratamiento [212].

No hay una edad máxima a la hora de tratar el TDAH si la salud general del paciente así lo permite [212]. No obstante, antes de iniciar un tratamiento farmacológico, se recomienda realizar una exploración física que incluya la medición de la tensión arterial, la frecuencia cardíaca, el peso y la talla. Además, es necesario evaluar si el paciente presenta antecedentes de cardiopatía congénita y arritmias, así como historia familiar de muerte súbita o

cardiopatías graves iniciadas antes de los 50 años. Únicamente en el caso de que se detecten alteraciones en la exploración física o los antecedentes cardiovasculares reseñados estaría indicada la realización de un electrocardiograma o de un reconocimiento cardiológico más exhaustivo, no siendo necesario de rutina en el resto de casos [217].

Cuando el TDAH se acompaña de un trastorno psiquiátrico comórbido, actualmente se recomienda tratar antes el trastorno más grave, teniendo en cuenta también la repercusión de cada uno de los trastornos presentes en el funcionamiento global, las expectativas de respuesta terapéutica y la propia demanda del paciente [212]. Como norma general siempre trataremos los trastornos afectivos mayores (unipolares y bipolares) y los TCS antes que el TDAH, si bien cada paciente debe ser considerado de manera individualizada.

### 6.2. Abordajes psicológicos y otras estrategias no farmacológicas para el TDAH en pacientes con patología dual

Las intervenciones no farmacológicas constituyen una amplia variedad de estrategias y técnicas que se emplean con regularidad en el ámbito clínico para tratar casos con diagnósticos exclusivos de TDAH o de TCS e incluyen tanto los diversos abordajes psicoterapéuticos y psicosociales como otras estrategias no farmacológicas, entre las que se incluyen el neurofeedback o las modificaciones dietarias. De hecho, entre las intervenciones no farmacológicas exclusivas para TDAH más habituales, cuyos objetivos generales se resumen en la Tabla 9, y que han mostrado cierto grado de eficacia para pacientes con este trastorno, se incluyen el entrenamiento en habilidades conductuales compensatorias y de autorregulación, el entrenamiento cognitivo, el neurofeedback, el uso de tecnologías de apoyo, las adecuaciones escolares/laborales, el coaching [247-249], las modificaciones dietarias [250] y la acupuntura [251].

Las intervenciones psicoterapéuticas y psicosociales son de utilidad en el tratamiento del TDAH, especialmente en combinación con el tratamiento farmacológico para optimizar su eficacia [2,215,252,253] y abordar aquellos síntomas residuales y alteraciones funcionales que persisten a pesar de la medicación [240,254,255]. Además, estas intervenciones están también indicadas en aquellos pacientes que presen-

tan una mala tolerancia o adherencia al tratamiento farmacológico, y en presencia de otra comorbilidad psiquiátrica, como son los TCS [5,212,256,257]. Sin embargo, hay escasos estudios que hayan evaluado

de manera rigurosa y sistematizada la eficacia de las intervenciones psicoterapéuticas y otros abordajes no farmacológicos en pacientes adultos con TDAH, con o sin un TCS comórbido.

**Tabla 9. Objetivos generales de las diferentes intervenciones no farmacológicas utilizadas en el TDAH**

Tipo de intervención	Objetivo
Psicoeducación	Proporcionar a paciente y /o familiares información suficiente y pertinente sobre TDAH-TCS (por ejemplo, características cognitivas, emocionales y conductuales, fundamentos biológicos, interacción comórbida, tendencia de evolución, tratamientos disponibles, etc.)
Terapia cognitivo-conductual	Resolver problemas conductuales específicos del paciente por medio de reestructuración cognitiva, y entrenamiento en manejo de contingencias y autorregulación emocional
Entrevista motivacional	Incrementar la motivación intrínseca del paciente mediante la exploración del problema específico y resolución de ambivalencias en torno a éste
Mindfulness	Enseñar a los pacientes a reaccionar adecuadamente ante eventos estresantes, concentrándose en estímulos automáticos y dinámicos (por ejemplo, respiración, alimentación, caminata)
Entrenamiento en habilidades compensatorias y de autorregulación	Enseñar a los pacientes a que adquieran habilidades estructuradas de planeación y organización (por ejemplo, uso de agendas y calendarios, descomposición de tareas complejas y unidades simples), las cuales puedan incorporar en sus actividades rutinarias
Entrenamiento cognitivo	Incrementar la eficiencia de funciones cognitivas específicas (por ejemplo, atención, memoria de trabajo) por medio de entrenamiento repetido en tareas artificiales que las requieren (por ejemplo, tareas de rastreo de estímulos visuales, o de retención de unidades de información)
Neurofeedback	Optimizar la capacidad de los pacientes para autorregular y mantener estados adecuados de activación cerebral (mediante retroalimentación de actividad electroencefalográfica) con el propósito de incrementar eficiencia cognitiva (por ejemplo, concentración) o disminuir estados mentales negativos (por ejemplo, ansiedad)
Uso de tecnologías de apoyo	Enseñar a los pacientes a que empleen eficientemente herramientas tecnológicas de apoyo (por ejemplo, software de organización de notas, actividades, fechas, etc.) que suplan o complementen habilidades comprometidas por TDAH-TCS
Adecuaciones escolares/laborales	Optimizar la eficiencia de los pacientes con TDAH-TCS mediante la adaptación de las condiciones físicas (por ejemplo, simplificación del espacio, eliminación o reducción de distractores) y/o las actividades del entorno (por ejemplo, flexibilización del tiempo para la entrega de tarea o productos de trabajo)
Coaching	Enseñar a que el paciente logre resolver problemas personales específicos mediante la identificación clara de éstos y, principalmente, la implementación de actividades para la consecución de metas acordadas y abordadas entre paciente y terapeuta

Aunque la psicoeducación, tanto administrada de manera individual como grupal, y los abordajes cognitivo-conductuales son los más evaluados en pacientes con TDAH, recientemente se han estudiado los posibles beneficios de otros abordajes psicoterapéuticos (Tabla 10). Así, un estudio piloto ha sugerido la eficacia de la terapia dialéctica grupal de entrenamiento de habilidades de tipo grupal en un grupo de adolescentes con TDAH [258]. También se ha sugerido la efectividad de terapias de tercera generación, como el mindfulness o terapia de conciencia plena en pacientes con un TCS [259], así como en pacientes con un TDAH [260,261], si bien no se ha evaluado en pacientes con patología dual.

La psicoeducación es un elemento fundamental en cualquier programa de tratamiento de pacientes con TDAH de cualquier edad y a menudo se incluye en el primer paso de cualquier plan terapéutico [212,240,252]. El formato puede realizarse tanto de manera individual como grupal y está dirigido a proporcionar conocimiento al paciente y a sus familiares acerca de las características y de las repercusiones del TDAH, así como de las opciones terapéuticas, recomendaciones y pautas para el manejo de los síntomas. La psicoeducación puede atenuar los sentimientos de culpa del paciente y mejorar la comprensión de las personas de su entorno hacia él [240,252,262].

El coaching es otra de las intervenciones no farmacológicas que presentan alguna evidencia favorable para el tratamiento del TDAH en el adulto [263,264]. En los programas de coaching, que pueden realizarse en formato individual o grupal, el coach o monitor entrena al paciente en habilidades de resolución de problemas para su aplicación en el día a día y promueve un estilo de vida saludable. Los programas de coaching pueden incluir entre sus objetivos la aceptación del trastorno, el entrenamiento para mejorar la gestión del tiempo y la priorización de objetivos, la ayuda en la organización del hogar o de las finanzas, el afrontamiento de los problemas en las relaciones interpersonales o el trabajo, y el conocimiento de las respuestas emocionales que pueden aparecer asociadas al TDAH, entre otros [217,240].

La terapia de orientación cognitivo-conductual (TCC) es el tratamiento no farmacológico con un mayor nivel de evidencia tanto para el TDAH sin otra comorbilidad psiquiátrica como con ella, incluyendo la patología dual [265,266]. En un estudio en el que se compararon dos grupos de pacientes con TDAH, uno de ellos sólo con tratamiento farmacológico y el otro con medicación y TCC, se halló que los que recibieron tratamiento combinado presentaron una mejoría significativamente más notoria de los síntomas de TDAH, así como de las puntuaciones de ansiedad y depresión [254]. Aunque se han propuesto varios programas, todos

ellos suelen integrar técnicas para trabajar la resolución de problemas y reducir la distractibilidad y el afrontamiento del estrés [258,262]. De manera general, los estudios señalan que en poblaciones de adolescentes y adultos, la combinación de la TCC y tratamiento farmacológico arroja evidencia de mejoras significativas en TDAH y TCS, independientemente de si los pacientes reciben tratamiento farmacológico efectivo o únicamente placebo [253,267-269]. Sin embargo, importantes limitaciones metodológicas (muestras pequeñas, falta de cegamiento, ausencia de mediciones de seguimiento, heterogeneidad de criterios diagnósticos, inclusión de cuadro farmacológico o de placebo) dificultan la interpretación de estos hallazgos [249,270].

Recientemente se ha propuesto un modelo de tratamiento integrado para pacientes con TDAH y TCS, la TCC integrada (TCCi) [271]. La TCCi se estructura en dos fases con un total de quince sesiones de una hora cada una. La primera fase, posterior a una primera evaluación diagnóstica, consiste en cuatro sesiones y se centra en reducir o detener completamente el consumo de sustancias a partir de técnicas de autocontrol y definición de situaciones de riesgo, y concluye con una segunda evaluación confirmatoria de TDAH. Las sesiones de la segunda fase tienen como objetivo la intervención directa sobre ambos trastornos, y comprenden diferentes estrategias de intervención, entre las cuales se incluyen:

- para el TDAH: entrenamiento, implementación y evaluación de habilidades de planeación y organización (por ejemplo, uso de cuadernos de notas y calendarios, descomposición de tareas complejas en unidades manejables) y de técnicas para reducir distractibilidad;
- para el TCS: registro del consumo de sustancias y entrenamiento en el control de craving y de rechazo a situaciones de consumo, así como en prevención de recaídas.

La TCCi concluye con una evaluación en la sesión quince, y le suceden seguimientos programados. Aunque prometedora, la eficacia de la TCCi presenta resultados muy discretos [272].

A pesar de las recomendaciones publicadas en guías clínicas y artículos de revisión, los estudios que han valorado rigurosamente la eficacia de estas intervenciones en pacientes con diagnósticos exclusivos de TDAH o de TCS en adolescentes y/o adultos son limitados [247,250,253,270]. Los estudios publicados que evalúan intervenciones no farmacológicas en pacientes con TCS y TDAH son aún más escasos, ya sea en ensayos clínicos controlados aleatorizados de superioridad entre intervenciones no farmacológicas o bien en ensayos comparativos con tratamiento farmacológico [249,271] (Tabla 10).

**Tabla 10.** Características de estudios recientes sobre intervenciones no-farmacológicas en el tratamiento de adolescentes y adultos con TDAH o con TDAH y TCS dual

Autores y año	Diseño del estudio	Muestra	Tipo de Intervención	Comparador	Duración	Seguimiento	Hallazgos principales
<b>Tratamientos no farmacológicos para TDAH</b>							
Philipsen et al., 2015 [253]	ECA multicéntrico	437 pacientes, 18-58 años de edad	TCC	Manejo clínico individual + MTF vs. manejo clínico individual + PBO	12 semanas	Mantenimiento 24 semanas después de la intervención intensiva; seguimiento 2,5 años después	Ambas intervenciones tuvieron mejores resultados en reducción de síntomas de TDAH combinadas con MTF, comparado con PBO
Vidal et al., 2015 [268]	ECA multicéntrico	119 adolescentes, 15-21 años de edad, con farmacoterapia	TCC	Grupo control	12 sesiones	Ninguno	En los participantes que tuvieron sesiones de TCC, se redujo la gravedad de síntomas de TDAH
Janssen et al., 2015 [261]	ECA multicéntrico	120 adultos	Mindfulness	Tratamiento habitual	9 meses	Tras 9 meses de evaluación, a los pacientes que sólo estaban con el tratamiento habitual se les añadió mindfulness	Reducción de los síntomas de ADHD y mejoría en el funcionamiento ejecutivo; económicamente es más viable esta terapia que cualquier otra
Dittner et al., 2014 [257]	Protocolo de ECA	60 adultos que asisten a clínica especialista	+ TCC + tratamiento habitual/-	Tratamiento habitual	15 sesiones	1 sesión de seguimiento luego de 42 semanas	Primer estudio en proponer el estudio de la eficacia de la TCC como suplemento de tratamiento habitual en adultos
Weiss et al., 2012 [256]	ECA multicéntrico	48 participantes, 18-66 años de edad	TCC + d-anfetamina	TCC + placebo	7 sesiones cada 2 semanas	Ninguno	Reducción de síntomas de TDAH y mejoría en funcionalidad en ambos grupos; la medicación no fue mejor que la terapia + PBO
Emilsson et al., 2011 [267]	ECA	54 adultos con farmacoterapia	Terapia cognitiva conductual + medicación	Tratamiento habitual + medicamento	15 sesiones, 2 por semana	3 meses después de intervención	Síntomas de TDAH disminuyeron con la intervención; los efectos incrementaron en evaluación de seguimiento
Hirvikoski et al., 2015 [262]	ECA	43 adultos con TDAH; 42 en grupo control de parejas	Programa de intervención psicoeducativa	Grupo control: pareja de paciente con TDAH	8 sesiones semanales	1 a 2 semanas después de la última sesión, y 6 meses después	La intervención incrementó: conocimiento de TDAH, calidad de relación, bienestar psicológico; el grupo de parejas mostró reducción en carga subjetiva de cuidador
Fleming et al., 2015 [258]	ECA	33 participantes, 18-24 años de edad	Terapia cognitivo dialéctica grupal de entrenamiento en habilidades	Información sobre habilidades	8 semanas	3 meses después de finalizado tratamiento	Los pacientes que recibieron la terapia redujeron síntomas de TDAH y mejoraron en funciones ejecutivas y calidad de vida
Keith et al., 2014 [248]	ECA	95 sujetos, 18-56 años de edad	Biofeedback automatizado	Biofeedback guiadas clínicamente + terapia adicional	2 sesiones de 30 min/día, 5 días a la semana, total de 15 sesiones	Ninguno	Mejora efectivamente función atencional en pacientes en rehabilitación por consumo de sustancias
<b>Tratamientos no farmacológicos para TDAH-TCS</b>							
van Emmerik-van Oortmerssen et al., 2013 [271]	Protocolo de ECA	pacientes de 18-65 años de edad	TCC integrada para TDAH y TCS comórbido	Tratamiento habitual	15 sesiones	Ninguno	Primer estudio aleatorizado para probar eficacia de protocolo de TCCI para adultos con TDAH-TCS
van Emmerik-van Oortmerssen et al., 2015 [272]	Serie de casos	2 casos clínicos, de 31 y 25 años de edad	TCC integrada para TDAH y TCS comórbido	Tratamiento habitual	15 sesiones	Ninguno	La TCC integrada parece es una opción prometedora para tratamiento de TDAH-TCS; se requieren ensayos clínicos aleatorizados

ECA: ensayo clínico aleatorizado; MTF: metilfenidato; PBO: placebo; TCC: terapia cognitivo-conductual.

### 6.3. Tratamiento farmacológico del TDAH en pacientes con patología dual

Desde que en 1937 se publicaran los primeros trabajos mostrando la utilidad de la benzedrina, una mezcla racémica de levo-anfetamina y dextro-anfetamina, en el tratamiento de niños con problemas de hiperactividad e inatención [273], se han utilizado ampliamente diversos fármacos psicoestimulantes que continúan teniendo un papel fundamental en el tratamiento de pacientes con TDAH. De hecho, los psicoestimulantes siguen siendo considerados tratamientos de primera elección por las guías terapéuticas y los consensos clínicos [212,217,240,242,274].

Entre los fármacos psicoestimulantes se incluyen igual las formulaciones de liberación inmediata, intermedia y prolongada de metilfenidato y anfetaminas. El metilfenidato o d,l-treo-metilfenidato, la mezcla racémica de d-metilfenidato y l-metilfenidato, viene siendo utilizado en su presentación de liberación inmediata en el tratamiento de sujetos con TDAH desde hace más de 50 años [275]. Al igual que sucede con el metilfenidato, existen una variedad de compuestos anfetamínicos disponibles para el tratamiento del TDAH, entre los que se incluyen diversas formulaciones de liberación inmediata y sostenida de levo- anfetamina y dextro-anfetamina, así como el dimesilato de lisdexanfetamina, un profármaco de la dextro-anfetamina. Mientras que el metilfenidato ejerce sus efectos terapéuticos en el TDAH mediante el bloqueo de la recaptación de noradrenalina y dopamina, las anfetaminas facilitan también la liberación extracelular de estas monoaminas, aumentando sus niveles en la corteza prefrontal [276,277].

La atomoxetina fue el primer medicamento no estimulante aprobado para el tratamiento de los pacientes con TDAH y el primer fármaco aprobado en Europa para el tratamiento del TDAH en el adulto [278-280]. Este fármaco, desarrollado inicialmente como antidepresivo, presenta una alta afinidad por el transportador de la noradrenalina, lo que genera la inhibición selectiva de la recaptación presináptica de noradrenalina y el consiguiente aumento de los niveles de esta monoamina en áreas con una elevada distribución de neuronas noradrenérgicas, como la corteza prefrontal [281].

La guanfacina, un agonista selectivo del receptor  $\alpha_{2A}$ -adrenérgico, en su formulación de liberación prolongada, es otro medicamento autorizado para el tratamiento del TDAH [282]. Aunque el mecanismo de acción específico por el cual la guanfacina, que carece de propiedades estimulantes a nivel del sistema nervioso central, ejerce sus efectos en el tratamiento del TDAH no está plenamente establecido, parece actuar directamente potenciando la funcionalidad de la corteza prefrontal, alterada en

pacientes con TDAH, a través de su acción sobre los receptores  $\alpha_{2A}$  postsinápticos [283].

Además, hay una gran variedad de fármacos que si bien tienen la indicación aprobada por las agencias reguladoras han sido utilizados y han demostrado ser útiles tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica en el tratamiento de pacientes con TDAH. Entre ellos cabe destacar el modafinilo, un estimulante no relacionado con las anfetaminas, o antidepresivos como la venlafaxina, la reboxetina, o el bupropion.

#### 6.3.1. Fármacos estimulantes en el tratamiento de pacientes con patología dual

Ante la escasez de tratamientos farmacológicos eficaces y seguros para el tratamiento de los TCS y debido en parte a sus acciones sobre la neurotransmisión noradrenérgica y dopaminérgica a nivel de la corteza prefrontal, se ha planteado que los medicamentos utilizados en el abordaje del TDAH podrían ser una opción terapéutica en los trastornos adictivos, particularmente en los trastornos por consumo de drogas estimulantes como la cocaína, las anfetaminas, la metanfetamina o el tabaco. Hay que tener en cuenta también la eficacia de los tratamientos con fármacos agonistas opioides o nicotínicos para la dependencia de opioides o para el tabaquismo, respectivamente. De este modo, la eficacia de la atomoxetina [284,285], el metilfenidato [286-290] o los derivados anfetamínicos [291-294] como tratamiento para la adicción a drogas estimulantes ha sido evaluada en diversos ensayos clínicos, aleatorizados y controlados con placebo. Algunos de estos estudios han descrito resultados positivos de los medicamentos utilizados para el TDAH tanto sobre el consumo como sobre el craving [284,289,290], sugiriendo que se trata de intervenciones eficaces para pacientes con trastorno por consumo de estimulantes [295].

Trabajos publicados con series de casos aportaron las evidencias iniciales sobre la posible utilidad y la buena tolerabilidad de los fármacos estimulantes en el tratamiento de pacientes con un diagnóstico de TDAH y un TCS comórbido [296]. De hecho, también los estudios de casos sugieren la idoneidad de fármacos estimulantes de larga duración o liberación prolongada por su menor potencial de abuso, sobre los estimulantes de liberación inmediata en pacientes duales [297]. Diversos estudios abiertos con pacientes con TDAH y dependencia de cocaína [298,299,300] han aportado evidencias adicionales del posible efecto beneficioso de los estimulantes tanto sobre los síntomas del TDAH como sobre el craving y el consumo de sustancias en pacientes con patología dual (Tabla 11). A partir de estos datos prometedores se han llevado a cabo diversos estudios aleatorizados y controlados con placebo para intentar evaluar la eficacia de los estimulantes y en especial el metilfenidato sobre los síntomas del

TDAH y sobre los síntomas de TCS en pacientes con patología dual, tanto con muestras de adolescentes [301,302] como de adultos [303-309] (Tabla 11). También se han evaluado las formulaciones con derivados anfetamínicos en pacientes con TDAH y patología dual [310,311] (Tabla 12).

### 6.3.1.1. Metilfenidato en pacientes con patología dual

A pesar de que el metilfenidato no está aprobado por la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento de adultos con TDAH, salvo como continuidad del tratamiento, amplios ensayos clínicos multicéntricos aleatorizados y controlados con placebo han demostrado la eficacia y el buen perfil de tolerabilidad del fármaco en población adulta diagnosticada con TDAH [312-314]. Asimismo, diversos ensayos clínicos han valorado la eficacia y tolerabilidad del metilfenidato en diversas poblaciones de adolescentes y adultos con TDAH y trastorno por consumo de cannabis, cocaína, anfetaminas o alcohol. En el primero de estos ensayos clínicos, Schubiner et al. [308] evaluaron la eficacia y seguridad del metilfenidato (hasta una dosis de 30 mg tres veces al día), en una muestra de 48 pacientes adultos con TDAH y con dependencia de cocaína que además recibían terapia grupal e individual todas las semanas. En comparación con el placebo, el tratamiento con metilfenidato, que fue bien tolerado, se asoció con una mejoría significativa en síntomas del TDAH. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en el consumo de cocaína o en la proporción de orinas negativas a la cocaína, aunque tampoco se apreció un aumento en el craving de cocaína.

Otros ensayos clínicos aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo, con muestras de pacientes adultos con TDAH y un TCS comórbido han observado resultados similares (Tabla 11). En un estudio en el que se evaluó la eficacia a corto plazo de dosis bajas de metilfenidato (hasta 45 mg/día) y en el que participaron 25 sujetos en tratamiento por diversos TCS y que además presentaban un TDAH, tanto el metilfenidato como el placebo se asociaron con una mejoría significativa en los síntomas de TDAH, si bien no se observaron diferencias entre ambos tratamientos [303]. Tampoco en otro ensayo en el que se comparó metilfenidato de liberación prolongada con bupropion y placebo en una muestra de 98 pacientes con TDAH que se encontraban en tratamiento de mantenimiento con metadona y que además estaban recibiendo TCC semanalmente, ni el bupropion ni el metilfenidato de liberación prolongada se mostraron superiores al placebo frente a los síntomas de TDAH ni sobre los consumos adicionales de cocaína, si bien se apreció una mejoría sintomática del TDAH en los tres grupos [306]. Estos mismos investigadores tampoco encontraron diferencias significativas en las tasas

de retención y las respuestas al tratamiento entre metilfenidato y placebo en otro estudio con una muestra de 106 pacientes con TDAH y que además presentaban dependencia de cocaína y que recibían TCC semanalmente [307]. Sin embargo, los pacientes cuyos síntomas de TDAH mejoraron con metilfenidato tenían una mayor probabilidad de presentar una reducción en el consumo de cocaína, tal y como se objetivó mediante análisis toxicológicos de orina [307].

Otro trabajos han investigado la utilidad del metilfenidato en sujetos con TDAH que además presentaban un trastorno por consumo de drogas estimulantes. Así, en un estudio doble ciego con metilfenidato de liberación osmótica (MTF-OROS) (hasta 72 mg/día) o placebo en el que participaron 24 pacientes adultos con TDAH y dependencia comórbida de anfetaminas, ambos grupos presentaron una similar mejoría significativa en los síntomas de TDAH [304] (Tabla 11). Tampoco se observaron diferencias significativas en el consumo o en el craving de anfetaminas, ni en las tasas de retención en el tratamiento [304]. Sin embargo, en otro estudio doble ciego posterior, de 24 semanas de seguimiento, realizado por el mismo grupo [305], en el que se evaluó la eficacia y tolerabilidad de metilfenidato-OROS, en dosis de hasta 180 mg/día, en una muestra de 54 sujetos encarcelados en diversas prisiones suecas que presentaban TDAH y dependencia de anfetaminas, se observó que significativamente más pacientes en el grupo tratado con metilfenidato presentaron una reducción de al menos un 30% en los síntomas de hiperactividad e inatención que los del grupo placebo. Asimismo, comparado con el placebo, el tratamiento con metilfenidato se asoció con significativamente mayor proporción de orinas negativas a anfetaminas, menor tasa de recaídas y mayor retención en el tratamiento [305].

Dos ensayos clínicos, con una muestra total de 309 sujetos, han evaluado la eficacia del metilfenidato en población adolescente con TDAH y TCS dual (Tabla 11). En el primero de éstos, un pequeño estudio controlado con placebo con 16 adolescentes varones que presentaban TDAH y TCS, la administración de metilfenidato de liberación prolongada mediante tecnología de sistema de absorción de fármacos por vía oral en partículas esféricas (SODAS) se asoció con una mejoría significativa en los síntomas del TDAH, si bien no se apreciaron efectos significativos sobre el consumo [302]. Posteriormente, en un amplio estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo de 16 semanas de seguimiento, se evaluó la eficacia del MTF-OROS tanto sobre los síntomas del TDAH como del TCS, así como su tolerabilidad en una muestra de 303 adolescentes (de 13 a 18 años de edad) con patología dual que recibían además TCC para el TCS [301]. Si bien no se apreciaron diferencias significativas entre el MTF-OROS y el placebo en la eficacia sobre los síntomas

del TDAH ni sobre el consumo, el MTF-OROS presentó una buena tolerabilidad y además se asoció con una mayor pero modesta mejoría en diversas medidas secundarias como la evaluación de los síntomas de TDAH de los sujetos por sus padres o los análisis toxicológicos de orina. En un análisis post-hoc de los datos de este ensayo clínico, realizado para explorar potenciales predictores de la respuesta al tratamiento, se observó que la presencia de un trastorno de conducta predecía una peor respuesta al tratamiento del TDAH, mientras que para el TCS se apreció que aquellos adolescentes con trastorno de conducta en el grupo de MTF-OROS presentaban significativamente mejor evolución que los que tomaron placebo [315].

También se ha explorado la eficacia y tolerabilidad del metilfenidato en pacientes con TDAH y tabaquismo. De este modo, un amplio estudio multicéntrico aleatorizado y controlado con placebo ha evaluado la eficacia del MTF-OROS (a una dosis de 72 mg/día) como tratamiento coadyuvante para mejorar las tasas de cesación tabáquica asociado a parche transdérmico de nicotina (21 mg/día) y terapia breve individual en una muestra de 255 sujetos adultos fumadores que además presentaban un diagnóstico de TDAH [309] (Tabla 11). El grupo con MTF-OROS presentó una reducción significativa en los síntomas del TDAH y en el número de cigarrillos diarios, en comparación con el placebo, pero las tasas de abstinencia fueron similares en ambos grupos. Sin embargo, al reevaluar los resultados de este estudio en función de la procedencia étnica de los sujetos [316] se halló que aquellos sujetos que no eran blancos presentaban tasas de abstinencia tabáquica continuada significativamente más elevada con el MTF-OROS que con placebo, lo cual no se observaba entre los pacientes con TDAH de raza blanca participantes en el estudio. Asimismo, al reanalizar los resultados en función del subtipo de TDAH [317], se halló que entre fumadores con dependencia más grave, las tasas de abstinencia continuadas fueron significativamente más elevadas con MTF-OROS que con placebo en el grupo con TDAH combinado, pero significativamente más altas con placebo que con MTF-OROS en el grupo con TDAH inatento. Por otro lado, no se observaron diferencias en la cesación tabáquica entre los diferentes subtipos entre los fumadores con dependencia de nicotina de menor gravedad. Por lo tanto, es posible que el metilfenidato pueda ser un fármaco útil en la cesación tabáquica en determinados subgrupos de pacientes con TDAH y dependencia de nicotina.

La tolerabilidad, el potencial de abuso y de interacciones farmacológicas que puedan potenciar los efectos adversos de otros medicamentos o de la toxicidad del alcohol u otras drogas, y en especial el riesgo de aumento en la incidencia de aquellos efectos adversos graves que pueden conllevar un riesgo vital, generan lógicas reservas ante su uso

en la práctica clínica para el tratamiento de pacientes con TDAH y patología dual [318]. Sin embargo, tal y como reflejan los diferentes estudios clínicos realizados para evaluar la eficacia del metilfenidato en pacientes con TDAH y patología dual (Tabla 11) y se evidencia en una reciente revisión sistemática con metaanálisis de los tratamientos farmacológicos para los sujetos con TDAH que además presentan un TCS [319], el metilfenidato presenta un buen perfil de tolerabilidad en este complejo grupo de pacientes. De hecho, los datos provenientes de estudios abiertos [298-300] y ensayos aleatorizados y controlados [301,303-309] indican que a las dosis utilizadas habitualmente en la práctica clínica para el tratamiento de pacientes adultos con TDAH las formulaciones de metilfenidato tienen un amplio margen de tolerabilidad y seguridad en el abordaje ambulatorio de pacientes con TDAH y TCS comórbido (Tabla 11). Los efectos adversos más frecuentes, por lo general leves a moderados, son sequedad de boca, cefaleas, insomnio, nerviosismo o ansiedad.

El buen perfil de tolerabilidad y la baja incidencia de interacciones estaría apoyado por los datos de estudios experimentales controlados con placebo que han evaluaban los efectos subjetivos, el riesgo de aparición de reacciones tóxicas y las posibles interacciones farmacocinéticas ante la administración de metilfenidato, a dosis de 40-90 mg, simultáneamente con cocaína en sujetos dependientes de esta droga. Estos estudios han mostrado la buena tolerabilidad del metilfenidato, careciendo de efectos significativos sobre las respuestas fisiológicas de la cocaína y sin interacciones farmacocinéticas significativas con esta sustancia, si bien por el contrario sí que se halló una atenuación de algunos de los efectos subjetivos y reforzantes de la cocaína [320,321].

### **6.3.1.2. Lisdexanfetamina y otros derivados anfetamínicos en pacientes con patología dual**

Existen muchas menos evidencias sobre la utilización de los diversos derivados anfetamínicos en el tratamiento de pacientes con TDAH y TCS. Sin embargo, son otra de las alternativas disponibles en pacientes con patología dual. De hecho, en un reciente ensayo clínico controlado con placebo, de 13 semanas de duración, se ha evidenciado que la formulación de sales mixtas de anfetamina de liberación prolongada (SMA-LP) a dosis importantes (60 o 80 mg) junto con TCC individual con periodicidad semanal es efectiva tanto sobre los síntomas de TDAH como sobre el consumo de cocaína en una muestra de 126 adultos con patología dual, concretamente con TDAH y trastorno por consumo de cocaína (Tabla 12) [311]. Se observó que significativamente mayor número de pacientes en los dos grupos que tomaron SMA-LP (60 mg y 80 mg) que en el grupo placebo alcanzaron al menos una re-

**Tabla 11. Metilfenidato en el tratamiento de pacientes con TDAH y TCS dual**

Autores y año	Tipo de estudio	Comparador	Terapia asociada	Dosis diaria	Muestra	Duración	Hallazgos principales
Levin et al., 1998 [299]	Abierto	Ninguno	TPR	40-80 mg <sup>a</sup>	12 adultos con TDAH y dependencia de cocaína	12 semanas	8 sujetos completaron el estudio; mejoría en síntomas de TDAH y reducción en el craving y en el consumo de cocaína
Castaneda et al., 1999 [298]	Abierto	FLX, BUP, MTF-LP, d-anfetamina, metanfetamina	Ninguna	20-120 mg	19 adultos con TDAH y dependencia de cocaína	52 semanas	El MTF-LP en monoterapia fue el tratamiento más eficaz en reducir los síntomas de TDAH, sin recaídas en la dependencia de cocaína
Schubiner et al., 2002 [308]	ECACP (doble ciego)	PBO	TCC grupal e individual semanal	30-90 mg <sup>a</sup>	48 adultos (18-55 años de edad) con TDAH y dependencia de cocaína	12 semanas	70% completaron el estudio; buena tolerabilidad del MTF, con mejoría de síntomas de TDAH evidenciado mediante la ICG y de la dependencia de cocaína
Somoza et al., 2004 [300]	Abierto, multicéntrico	Ninguno	TPR	20-60 mg <sup>a</sup>	41 adultos (21-50 años de edad) con TDAH y dependencia de cocaína	10 semanas	19 sujetos completaron el estudio; mejoría significativa en síntomas de TDAH en la AARS ( $p < 0,01$ ), la EOC ( $p < 0,01$ ) y la ICG ( $p < 0,01$ ) desde la primera semana, con MTF y con PBO; más EAM con MTF que con PBO ( $p < 0,05$ )
Carpentier et al., 2005 [303]	ECACP y cruzado (doble ciego)	PBO	Ninguna	15-45 mg <sup>a</sup> (dosis media: 34 mg/d)	25 adultos (em: 31,9 años) con TDAH y un TUS (ingresados en una unidad de adicciones)	8 semanas	Reducción de síntomas de TDAH y mejoría en funcionalidad en ambos grupos; la medicación no fue mejor que la terapia + PBO
Levin et al., 2006 [306]	ECACP (doble ciego)	MTF-LP vs. BUP vs. PBO	TCC individual	10-80 mg (dosis media: 77 mg/d)	98 adultos (18-60 años de edad) con TDAH y dependencia de opiáceos en TMM	12 semanas	70% completaron el estudio; mejoría general en los síntomas de TDAH (reducción del 30% en la AARS y ICG $< 3$ ) sin diferencias significativas entre MTF, BUP o PBO (tasa de respuesta con PBO: 46%)
Levin et al., 2007 [307]	ECACP (doble ciego)	MTF-LP vs. PBO	TCC individual	10-60 mg	106 adultos (23-52 años de edad; em: 37 años) con TDAH y dependencia de cocaína	14 semanas	Mejoría $> 30\%$ en síntomas de TDAH (reducción del 30% en la AARS y ICG $< 3$ ) en mayoría de pacientes, similar en ambos grupos (55% MTF vs. 47% PBO); la mejoría de síntomas de TDAH con el MTF, no así con PBO, se asoció con reducción en el consumo de cocaína
Szobot et al., 2008 [302]	ECACP y cruzado (ciego simple)	MTF-SODAS vs. PBO	Ninguna	0,3-1,2 mg/kg/día	16 adolescentes varones (15-21 años de edad; em: 17,5 años) con TDAH y TUS	6 semanas	Mejoría significativa en síntomas de TDAH (según la SNAP-IV y la ICG) con MPH-SODAS vs. PBO ( $p < 0,001$ ); ausencia de efectos significativos sobre el consumo; buena tolerabilidad de MTF-SODAS
Konstenius et al., 2010 [304]	ECACP (doble ciego)	MTF-OROS vs. PBO	TPR	18-72 mg	24 pacientes adultos (18-65 años de edad; em: 37,4 años) con TDAH y dependencia de anfetaminas	13 semanas	Mejoría significativa en síntomas de TDAH según la CAARS-AA y CAARS-C, en el consumo de sustancias (objetivado por urinoanálisis), en tiempo hasta la recaída y en craving; similar en ambos grupos; buena tolerabilidad de MTF-OROS
Winhusen et al., 2010 [309]	ECACP (doble ciego), multicéntrico	MTF-OROS + TTN vs. PBO + TTN	TTN + TB para dejar de fumar	18-72 mg	255 adultos (18-55 años de edad; em: 38 años) con TDAH y dependencia de nicotina	15 semanas	Reducción de síntomas de TDAH (reducción 30% en la AARS, $p < 0,0001$ y en la escala de gravedad de la ICG, $p < 0,01$ ) con MTF-OROS vs. PBO; tasas de abstinencia tabáquica prolongada similares con MTF-OROS (43.3%) y PBO (42.2%); buena tolerabilidad de MTF-OROS; mayor reducción en CPD con MTF-OROS vs. PBO ( $p < 0,02$ )
Riggs et al., 2011 [301]	ECACP (doble ciego), multicéntrico	MTF-OROS + TCC vs. PBO + TCC	TCC	18-72 mg	303 adolescentes (13-18 años de edad) con TDAH + TUS	16 semanas	Reducción significativa en la AARS o en la ICG con MTF-OROS y PBO; disminución significativa en el consumo con MTF-OROS y PBO; significativamente mayor orinas negativas con MTF y PBO ( $p < 0,05$ ); buena tolerabilidad del MTF-OROS
Konstenius et al., 2014 [305]	ECACP (doble ciego)	MTF-OROS vs. PBO	TCC individual	18-180 mg	54 adultos (18-65 años de edad; em: 42 años) con TDAH y dependencia de anfetaminas	24 semanas	Mayor mejoría en síntomas de TDAH con MTF vs. PBO mediante la CAARS-AA ( $p < 0,005$ ); reducción de al menos 30% en síntomas de inatención o hiperactividad en 17 pacientes del grupo MTF vs. 7 del grupo PBO ( $p < 0,05$ ); reducción significativa en ICG de gravedad con MTF, pero no con PBO; mayor proporción de orinas negativas con MTF vs. PBO ( $p < 0,05$ ); no hubo diferencias en el craving entre los dos grupos; EAM leves a moderados

\* Indica duración del estudio; em: edad media

<sup>a</sup> Metilfenidato (MTF) de liberación inmediata

AARS: Adult ADHD rating scale; BUP: bupropion; CAARS: Conners Adult ADHD Rating Scale (CAARS-AA: CAARS auto-aplicada; CAARS-C: CAARS administrada por el clínico); CPD: cigarrillos por día; EAM: efectos adversos medicamentosos; ECACP: ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo; EOC: Escala de Observación Clínica; FLX: fluoxetina; ICG: Escala de Impresión clínica global; MTF-LP: metilfenidato de liberación prolongada; MTF-OROS: metilfenidato de liberación controlada mediante sistema por presión osmótica (OROS); MTF-SODAS: metilfenidato de liberación prolongada mediante sistema de absorción de fármacos por vía oral en partículas esferoidales (SODAS); PBO: Placebo; SNAP-IV = Swanson, Nolan, and Pelham Scale, version IV; TB: terapia breve; TCC: terapia cognitivo-conductual; TMM: tratamiento de mantenimiento con metadona; TPR: terapia de prevención de recaídas; TTN: terapia transdérmica con nicotina.

ducción del 30% en la gravedad de los síntomas de TDAH. Asimismo, las tasas de abstinencia continuada en las tres semanas previas fueron significativamente mayores para los sujetos tratados con 80 mg de SMA-LP (30,2%) y con 60 mg de SMA-LP (17,5%) que para aquellos en el grupo placebo (7,0%). Tanto la dosis de 80 mg como la de 60 mg de SMA-LP se asociaron con una significativa mayor proporción de semanas con orinas negativas a cocaína que el placebo a lo largo del estudio. Las sales de anfetamina fueron bien toleradas en este grupo de pacientes duales [311].

Debido a sus características farmacológicas que le confieren un mayor margen de seguridad y un menor potencial de abuso, el dimesilato de lisdexanfetamina, un profármaco de la dextroanfetamina, podría ser particularmente útil en pacientes con patología dual. De hecho, al menos en animales de experimentación se ha observado que carece de efectos reforzantes [322]. Se trata de una molécula inactiva que está unida covalentemente a un aminoácido esencial, la lisina, que tras la ingesta oral se activa durante el metabolismo de primer paso mediante hidrólisis enzimática transformándose y facilitando la solubilidad, absorción, distribución y disponibilidad sistémica de la dextro-anfetamina, responsable de sus efectos terapéuticos, de modo que se produce un inicio de acción más lento y una mayor duración del efecto [323,324].

En un estudio preclínico con monos rhesus en el que se comparaba los efectos de la lisdexanfetamina con la dextro-anfetamina mediante el paradigma de discriminación y el de autoadministración, se observó que ambas formulaciones anfetamínicas producían efectos similares sobre el consumo de cocaína, sugiriéndose que la lisdexanfetamina podría ser un potencial tratamiento agonista para la adicción a la cocaína [325]. Sin embargo, en un ensayo aleatorizado y doble ciego en el que participaron 43 pacientes dependientes de cocaína sin patología dual que recibieron lisdexanfetamina 70 mg o placebo durante 14 semanas no se apreciaron diferencias significativas entre ambos grupos en el consumo de cocaína, objetivado mediante análisis toxicológicos de orina, a pesar de que el grupo tratado con lisdexanfetamina experimentó significativamente menos craving que el grupo tratado con placebo [294].

Entre los escasos datos publicados hasta la fecha sobre la utilización de la lisdexanfetamina en pacientes con patología dual, se incluye el análisis post-hoc de los resultados de uno de los ensayos clínicos pivotaes, de cuatro semanas de seguimiento [326], para comparar la eficacia y seguridad de la lisdexanfetamina en adultos con TDAH con y sin antecedentes de una depresión o un TCS asociado [327]. Entre los 414 sujetos participantes en el estudio inicial [326], 17 presentaron antecedentes de

abuso o dependencia de diversas sustancias, todos los cuales estaban incluidos en el grupo que tomó lisdexanfetamina. Se observó que la mejoría de síntomas de TDAH, las tasas de retención y la incidencia de efectos secundarios fue muy similar en el subgrupo de pacientes con un TCS al de la muestra general de pacientes sin antecedentes de un TCS [327]. Más recientemente se ha evaluado la tolerabilidad y eficacia de la lisdexanfetamina asociada a los parches transdérmicos de nicotina en un estudio aleatorizado y controlado con placebo en una muestra de 32 sujetos con TDAH y con dependencia de tabaco [310]. En ambos grupos se observó una disminución significativa en el consumo diario de cigarrillos, si bien no se apreciaron diferencias entre la lisdexanfetamina y el placebo; sin embargo, se observó que la lisdexanfetamina, que fue bien tolerada, produjo una disminución significativa en los síntomas de TDAH en comparación con el placebo (Tabla 12).

### 6.3.2. Atomoxetina en el tratamiento de pacientes con patología dual

A partir de los datos de un estudio abierto de diez semanas de seguimiento con 18 pacientes con TDAH y TCS que fueron tratados con atomoxetina (hasta 120 mg/día) en el que se observó una mejoría en los síntomas del TDAH y una reducción del craving de sustancias [328], diversos estudios aleatorizados y controlados con placebo han evaluado la eficacia y tolerabilidad de la atomoxetina en pacientes adolescentes o adultos con TDAH y un TCS comórbido (Tabla 13). En el primero de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados de atomoxetina en patología dual, un estudio de 12 semanas de duración con una muestra de 147 pacientes con TDAH y abuso o dependencia de alcohol [329], se observó que comparado con placebo el tratamiento con atomoxetina se asociaba con una mejoría significativa en los síntomas del TDAH. De hecho, en comparación con el placebo, la atomoxetina mejoró los síntomas nucleares de TDAH incluso en sujetos que habían vuelto a beber. Además, la magnitud del efecto sobre los síntomas del TDAH fue similar a la reportada en los estudios de eficacia de atomoxetina en pacientes adultos con TDAH sin patología dual. Por otro lado, aunque se observó una mayor reducción en el número total de días de consumo en el grupo tratado con atomoxetina, no se encontraron diferencias significativas en la tasa de recaída en el trastorno por consumo de alcohol, evaluada en función del tiempo hasta la recaída. Por otro lado ninguna de las características basales de los sujetos fue identificada como predictiva de la evolución de los síntomas de TDAH o del consumo de alcohol en un análisis post-hoc de los resultados de este ensayo clínico, si bien se apreció una correlación significativa entre la mejoría de los síntomas de TDAH y la reducción del craving de

**Tabla 12.** Ensayos clínicos de derivados anfetamínicos en el tratamiento de pacientes con TDAH y TCS dual

Autores y año	Tipo de estudio	Comparador	Terapia asociada	Dosis diaria	Muestra	Duración*	Hallazgos principales
Kollins et al., 2014 [310]	ECACP (doble ciego)	LDX vs. PBO	Parche de nicotina	30-70 mg	32 adultos (18-50 años de edad media: 31,6 años) con TDAH y dependencia de nicotina	28 días	Reducción en el número de cigarrillos/día con LDX y con PBO ( $p < 0,0001$ ) Mejoría significativa en síntomas de TDAH según la CAARS-C ( $p = 0,01$ ) y en la CAARS-AA ( $p = 0,001$ ) sólo con LDX; buena tolerabilidad de la LDX
Levin et al., 2015 [311]	ECACP (doble ciego)	SMA-LP vs. PBO	TCC individual semanal	60 mg vs. 80 mg	126 adultos (18-60 años de edad) con TDAH y trastorno por consumo de cocaína	13 semanas	Se observó que comparado con el 39,5% en el grupo placebo, un significativamente mayor número de pacientes en el grupo SMA-LP 60 mg (75,0%; OR = 5,23) y en el grupo SMA-LP 80 mg (58,1%; OR = 2,27) que en el grupo PBO alcanzaron al menos una reducción del 30% en la gravedad de los síntomas de TDAH (según la AISRS); tasas de abstinencia continuada en las tres semanas previas significativamente mayores con SMA-LP 80 mg (30,2%; OR = 11,87) y con SMA-LP 60 mg (17,5%; OR = 5,85) que con PBO (7,0%); significativa mayor proporción de semanas con orinas negativas con SMA-LP 80 mg (OR = 5,46) y con SMA-LP 60 mg (OR = 2,92) que con PBO; las sales de anfetamina fueron bien toleradas

AISRS: Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale; CAARS: Conners Adult ADHD Rating Scale (CAARS-AA: CAARS auto-aplicada; CAARS-C: CAARS administrada por el clínico); ECACP: ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo; LDX: lisdexanfetamina; PBO: placebo; SMA-LP: sales mixtas de anfetamina de liberación prolongada.

alcohol [330] (Tabla 13). Además, se observó que los pacientes en el grupo placebo que recaían en el trastorno por consumo de alcohol presentaban un significativo mayor empeoramiento en los síntomas de TDAH que los que tomaron atomoxetina, de modo que esto podría sugerir que la atomoxetina atenuaría el efecto negativo del consumo elevado de alcohol sobre los síntomas de TDAH [330].

En un estudio abierto con 20 sujetos adultos dependientes de cocaína y un diagnóstico comórbido de TDAH se encontraron resultados similares, de modo que aunque no hubo cambios en el consumo de cocaína a lo largo del estudio, sí se observó una mejoría significativa en los síntomas de TDAH [331] (Tabla 13). De igual modo, otro estudio aleatorizado y controlado con placebo, también de 12 semanas de seguimiento, en el que participaron 38 sujetos adultos con TDAH y dependencia de cannabis, detectó una mejoría en síntomas del TDAH con atomoxetina mediante la escala de Impresión Clínica Global, si bien no se observaron cambios significativos ni en las puntuaciones de la escala de Wender-Reimherr ni en el consumo de cannabis [332] (Tabla 13). Resultados similares se observaron en otro estudio aleatorizado y doble ciego

con una muestra de 70 adolescentes que presentaban TDAH y un TCS comórbido y que además de atomoxetina o placebo recibían entrevista motivacional y TCC, en el que no se hallaron diferencias significativas en relación con los síntomas del TDAH ni en el consumo de sustancias a lo largo del seguimiento [333] (Tabla 13). Más recientemente, en un estudio retrospectivo con seguimiento naturalístico de 12 meses en el que participaron 18 adultos varones con un TCS y con síntomas externalizantes (valorados mediante la ASRS), de los cuales 13 tenían un TDAH, se observó que el tratamiento con atomoxetina (dosis media:  $41,9 \pm 13,7$  mg/día) asociado a su tratamiento habitual se asociaba con una mejoría significativa en la calidad de vida, en las tasas de abstinencia y en los síntomas externalizantes en comparación con su tratamiento habitual sin atomoxetina [334]. Cabe mencionar también, debido a la importancia de función ejecutiva tanto en el TDAH como en los TCS, los resultados de un trabajo aleatorizado con 524 adultos con TDAH que ha demostrado que la atomoxetina mejoró significativamente la función ejecutiva en comparación con el placebo, un efecto que se mantenía durante al menos las 25 semanas de seguimiento [334].

Por lo general, en los diversos estudios la atomoxetina fue bien tolerada en los sujetos con TDAH y patología dual, siendo los efectos adversos más habituales leves o moderados y de breve duración [329,332,333]. El perfil de tolerabilidad de la atomoxetina es similar en pacientes con y sin TCS. Además, la atomoxetina presenta un bajo riesgo de interacciones con otros

fármacos o con drogas de abuso. Así, los efectos hemodinámicos, electrocardiográficos y subjetivos de la cocaína no se vieron potenciados por la atomoxetina en un estudio doble ciego y controlado con placebo en el que tras 14 días de tratamiento con atomoxetina (hasta 100 mg) se les administraba una dosis de cocaína por vía intravenosa [336].

**Tabla 13.** Atomoxetina en el tratamiento de pacientes con TDAH y TCS dual

Autores y año	Tipo de estudio	Comparador	Terapia asociada	Dosis diaria	Muestra	Duración*	Hallazgos principales
Wilens et al., 2008 [329]	ECACP (doble ciego)	PBO	Ninguna	25-100 mg (dosis media: 89,9 mg)	147 adultos (em: 34,6 años) con TDAH y TCA	12 semanas	Mayor mejoría significativa con ATMX vs. PBO en síntomas de TDAH, evidenciado mediante la AISRS ( $p < 0,01$ ; ES = 0,48), así como con la ICG-G ( $p < 0,05$ ) y la ICG-M ( $p < 0,01$ ); el 94,1% de sujetos con ATMX y el 95,8% con PBO habían recaído en su TCA al final del estudio, pero con ATMX presentaron 26% menos días de consumo elevado ( $p < 0,05$ ) y mayor mejoría en la OCDS ( $p < 0,05$ ) que con PBO; no hubo diferencias entre ATMX y PBO en otras variables relacionadas con el consumo de alcohol; buena tolerabilidad de ATMX
Levin et al., 2009 [331]	Abierto	Ninguno	TCC	80-100 mg	20 adultos (em: 39,3 años) con TDAH y dependencia de cocaína	12 semanas	ATMX + TCC se asoció con una mejoría significativa en los síntomas de TDAH: el 50% de la muestra presentó una reducción $\geq 30\%$ en la AARS; reducción significativa en la CAARS-AA ( $p < 0,005$ ) y CAARS-C ( $p < 0,05$ ); disminución, no significativa del consumo de cocaína; aunque bien tolerada, dos sujetos dejaron la ATMX por EAM
Adler et al., 2010 [328]	Abierto	Ninguno	Tratamiento deshabituación residencial	25-120 mg	12 adultos (em: 36,8) con TDAH y TCS (policonsumo)	10 semanas	Mejoría en síntomas de TDAH, con reducción significativa en la AISRS (43,2 a 25,8; $p < 0,001$ ). Mejoría significativa en la intensidad, frecuencia y duración del craving con el tratamiento con ATMX; buena tolerabilidad de ATMX
McRae-Clark et al., 2010 [332]	ECACP (doble ciego)	PBO	EM	25-100 mg	38 adultos (18-65 años; em: 29,9 años) con TDAH y dependencia de cannabis	12 semanas	Mejoría significativa en síntomas de TDAH con ATMX y PBO (según la WRAADS, la CAARS-AA y la ICG-G); mayor mejoría en la ICG-M con ATMX vs. PBO ( $p < 0,05$ ). No se observó mejoría significativa en el consumo de cannabis; EAM leves a moderados con ATMX
Thurstone et al., 2010 [333]	ECACP (doble ciego)	PBO	EM/TCC	100 mg a	70 adolescentes (13-19 años) con TDAH y TCS	16 semanas	Mejoría significativa en síntomas de TDAH (escala autoaplicada de TDAH y ICG) y en tasas de consumo de sustancias con ATMX+EM/TCC y con PBO+EM/TCC; no se observaron diferencias significativas en los cambios de TDAH o del TCS entre los dos grupos; EAM leves a moderados con ATMX

\* Indica duración del estudio; em: edad media; adosis máxima de atomoxetina

AARS: Adult ADHD rating scale; AISRS: Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale; ATMX: atomoxetina; CAARS: Conners Adult ADHD Rating Scale (CAARS-AA: CAARS auto-aplicada; CAARS-C: CAARS administrada por el clínico); EAM: efectos adversos de la medicación; ECACP: ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo; EM: entrevista motivacional; ES: tamaño del efecto; ICG: Escala de Impresión clínica global (ICG-M: ICG de mejoría; ICG-G: ICG de gravedad); OCDS: Obsessive Compulsive Drinking Scale; PBO: placebo; TCC: terapia cognitivo-conductual; WRAADS: Wender-Reimherr Adult Attention Deficit Disorder Scale.

### 6.3.3. Otros fármacos en el tratamiento de pacientes con patología dual

#### 6.3.3.1. Agonistas $\alpha_2$ -adrenérgicos

Además de los psicoestimulantes y la atomoxetina, también han sido evaluados otros fármacos para el tratamiento de pacientes con TDAH. En primer lugar hay que mencionar a los agonistas  $\alpha_{2A}$ -adrenérgicos, y en concreto la clonidina y la guanfacina, que en su formulación de liberación prolongada están autorizadas por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos para el tratamiento del TDAH. Además, la guanfacina de liberación prolongada ha sido recientemente autorizada por la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento del TDAH. Mientras que la clonidina presenta una elevada afinidad por los tres subtipos de receptores  $\alpha_{2A}$  (A, B y C), así como por los receptores imidazolínicos, la guanfacina se une de manera selectiva con los receptores adrenérgicos postsinápticos  $\alpha_{2A}$  A [282,283,337]. Además de su indicación para la hipertensión o en el tratamiento para el TDAH, los agonistas  $\alpha_{2A}$ -adrenérgicos han sido evaluados también para el tratamiento de diversos trastornos psiquiátricos, como el síndrome de Gilles de la Tourette, la dependencia de nicotina o el síndrome de abstinencia de opioides [338-340].

Diversos estudios preclínicos y con animales de experimentación han mostrado que la guanfacina atenúa el consumo y las conductas de consumo de alcohol, tabaco y otras drogas, compensando las alteraciones en la función ejecutiva asociadas con el abuso de sustancias, probablemente mediado por sus efectos agonistas  $\alpha_{2A}$ -adrenérgicos y su acción moduladora del sistema glutamatérgico a nivel de la corteza prefrontal [341-343]. Asimismo, en un estudio de laboratorio con 29 sujetos dependientes de cocaína en los que evaluaba las respuestas subjetivas, fisiológicas y también mediante resonancia cerebral funcional, se observó que comparado con placebo, la guanfacina selectivamente provocó una reducción del craving, de los síntomas de ansiedad y de la activación fisiológica periférica ante estímulos relacionados con la nicotina y la cocaína [344]. Se ha observado que el tratamiento con guanfacina provocaba un aumento en la activación en regiones reguladoras específicas de la corteza prefrontal lateral y medial en respuesta al estrés y a la exposición a estímulos relacionados con las drogas [344]. Por todo ello, y teniendo en cuenta las acciones de la guanfacina de potenciar los mecanismos reguladores que son claves en el control cognitivo y emocional sobre las conductas de búsqueda de las drogas [345], al menos hipotéticamente, la guanfacina de liberación prolongada podría una opción terapéutica razonable para pacientes con TDAH y patología dual.

#### 6.3.3.2. Bupropion

Otro fármaco que podría ser útil en el tratamiento de pacientes con TDAH y patología dual es el bupropion. Indicado para el tratamiento de la depresión y de la dependencia de nicotina [346], ha mostrado ser eficaz también en el abordaje de pacientes con TDAH, tal y como evidencia una revisión sistemática [347,348]. Asimismo, el bupropion ha sido evaluado mediante estudios abiertos y sendos estudios aleatorizados y controlados con placebo en el abordaje farmacoterapéutico en diferentes subpoblaciones de pacientes dependientes de cocaína, con resultados mixtos [349,350].

Datos preliminares de un estudio abierto con adolescentes con TDAH y TCS comórbido ingresados en un programa residencial han sugerido la mejoría de los síntomas del TDAH asociada al tratamiento con bupropion [351]. En otro estudio abierto posterior de 12 semanas de seguimiento, 11 pacientes adultos con TDAH y dependencia de cocaína comórbida tomaron bupropion (en una dosis de 250-400 mg/día) y recibieron terapia de prevención de recaídas individual semanal, observándose una mejoría en los síntomas de TDAH junto con una reducción significativa en el consumo de cocaína, en el craving de cocaína y en el número de orinas positivas [352]. La eficacia del bupropion largo plazo (LP) (hasta una dosis máxima diaria de 400 mg) en el tratamiento del TDAH y TCS comórbido ha sido evaluado en otro estudio retrospectivo de seis meses de seguimiento en el que participaron 14 adolescentes, observándose una mejoría significativa tanto en los síntomas del TDAH como en los del TCS asociada al tratamiento con bupropion, que además presentó una buena tolerabilidad. Sin embargo, tal y como se ha mencionado previamente, ni el bupropion LP, ni el metilfenidato LP fueron superiores al placebo en un estudio aleatorizado a doble ciego de 12 semanas de seguimiento con una muestra de pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona que además presentaban un TDAH y un trastorno por consumo de cocaína [306].

En parte por su indicación y reconocida eficacia en el tratamiento del tabaquismo, el bupropion LP ha sido evaluado en pacientes con TDAH y dependencia de tabaco. Por una parte, en un estudio abierto de seis semanas de seguimiento realizado para valorar la tolerabilidad y utilidad del bupropion LP (a una dosis de 300 mg/día) asociado a terapia breve como tratamiento para dejar de fumar en población adolescente, en el que 11 de los 16 sujetos participantes tenían un TDAH comórbido, se observó una buena tolerabilidad del fármaco junto con una reducción significativa en el consumo de cigarrillos tanto en los adolescentes con como sin TDAH [353].

Hasta la fecha apenas existen datos sobre la eficacia de otros fármacos utilizados en el tratamiento del tabaquismo como la vareniclina, un agonista parcial

selectivo del receptor colinérgico nicotínico  $\alpha 4\beta 2$ , si bien este fármaco ha sido recomendado como tratamiento de primera elección en pacientes duales [18]. Tampoco existen datos sobre la eficacia de los medicamentos utilizados en la desintoxicación o deshabituación de la adicción a otras sustancias en pacientes con patología dual que también estén recibiendo tratamiento para el TDAH.

### 6.3.3.3. Modafinilo

El modafinilo, un fármaco estimulante no relacionado química ni farmacológicamente con el metilfenidato o con las anfetaminas y que presenta un buen perfil de tolerabilidad, podría ser otra hipotética opción en el abordaje de pacientes con TDAH y patología dual. Este medicamento, que carece de los efectos euforizantes o del potencial de abuso de otros estimulantes [354,355], está indicado para el tratamiento de la narcolepsia y la apnea del sueño, y se ha planteado su posible utilidad en otros trastornos psiquiátricos debido a su amplio y complejo mecanismo de acción con efectos sobre diversos neurotransmisores. Además, el modafinilo parece generar una mayor activación a nivel de la corteza prefrontal dorsolateral [356], involucrada en los procesos de recompensa, motivación y craving condicionado, así como en los circuitos de toma de decisiones, proporcionando un sustrato que integra el control cognitivo (elección), la información relevante a nivel motivacional y el control inhibitorio sobre las decisiones de una recompensa inmediata [357].

Aunque no posee la indicación, diversos ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo han evidenciado la eficacia del modafinilo en el tratamiento de pacientes con TDAH [357,358]. Asimismo, datos procedentes de estudios experimentales y de estudios con muestras clínicas han sugerido la posible utilidad del modafinilo en el tratamiento de sujetos con adicción a la cocaína o a las anfetaminas [354,360-363]. Hasta la fecha las escasas evidencias de la posible utilidad del modafinilo en el tratamiento de pacientes con TDAH y TCS dual provienen de descripciones de casos [364,365]. En el primero de estos trabajos [364], en el que se describe una serie de pacientes con dependencia de diversas drogas estimulantes en tratamiento con modafinilo, se incluía un sujeto con dependencia de anfetaminas y un segundo paciente con dependencia de cocaína, ambos con un TDAH comórbido, en los que se apreció una mejoría sintomática junto con atenuación del craving. Posteriormente se ha reportado la mejoría clínica global mantenida tras un año de seguimiento en un paciente con TDAH y dependencia de anfetaminas que fue tratado con modafinilo (a una dosis de 200 mg, dos veces al día) [365].

## 6.4. Efecto del tratamiento para el TDAH sobre el riesgo de desarrollar un TCS

Una de las áreas de mayor controversia en el abordaje terapéutico del TDAH radica en si la medicación y en particular los fármacos psicoestimulantes, tanto el metilfenidato como los compuestos anfetamínicos, en niños con TDAH se asocia con un mayor riesgo a desarrollar un TCS en la adolescencia o en la edad adulta, debido en parte a las características farmacológicas de los medicamentos estimulantes. De hecho, algunos autores han sugerido que el tratamiento con estimulantes para el TDAH en la infancia constituiría un factor de riesgo para el posterior desarrollo de dependencia de nicotina o abuso de otras sustancias [367,368]. Sin embargo, la gran mayoría de evidencias científicas coinciden en que el tratamiento en la infancia con psicoestimulantes para el TDAH o bien no se asocia con un mayor riesgo de desarrollar un TCS [368], o, tal y como ha evidenciado una importante revisión sistemática con metaanálisis, se asociaría con una reducción significativa en el riesgo de desarrollar abuso de alcohol, nicotina u otras sustancias en la adolescencia y edad adulta [368].

En su metaanálisis, Wilens et al. [369] incluyeron todos los estudios publicados hasta el 2003, seis en total, prospectivos y retrospectivos, y con al menos cuatro años de seguimiento, que contenían información relacionada con la exposición al tratamiento con estimulantes durante la infancia de un total de 674 niños medicados y 360 niños sin tratamiento farmacológico y su evolución en función de presentar un TCS en la adolescencia o la edad adulta. El tratamiento para el TDAH se asoció con una reducción significativa en el riesgo de desarrollar un TCS en la adolescencia y edad adulta, con una odds ratio (OR) global de 1,9 en pacientes tratados con psicoestimulantes para su TDAH durante la infancia, y por lo tanto sugiriendo un efecto protector frente al riesgo de desarrollar un TCS en niños con TDAH. Se apreció un mayor efecto protector en aquellos estudios cuyo seguimiento llegaba a la adolescencia (OR = 5,8) que en aquellos que llegaban a la edad adulta (OR = 1,4) [369]. De hecho, estos resultados serían consistentes con estudios longitudinales posteriores que también han mostrado una reducción en el riesgo de desarrollar un trastorno adictivo durante su adolescencia en niños con TDAH tratados con psicoestimulantes [104,180].

Otro estudio más reciente, realizado en varios países europeos, en el que se evaluaron 388 niños con TDAH y con un período de seguimiento medio de 4,4 años, hasta llegar a una edad media de 16,4 años de edad, reportó resultados similares [370]. De este modo, en este estudio se observó que el tratamiento con estimulantes se asociaba con una reducción del riesgo a desarrollar un TCS, aunque no

del riesgo a desarrollar tabaquismo, frente a otros tratamientos sin estimulantes, incluso tras controlar la presencia de un trastorno de conducta o un trastorno negativista desafiante. No se encontraron diferencias en el riesgo de desarrollar un TCS entre el grupo de niños tratados con estimulantes y los controles sanos, sugiriéndose un efecto normalizador de la medicación [370]. Asimismo, otro metaanálisis en el que se incluyeron 14 estudios con 2.360 niños y adolescentes en el que se evaluó la relación entre el tratamiento con estimulantes para el TDAH y el tabaquismo halló que el tratamiento con medicamentos psicoestimulantes reducía el riesgo de tabaquismo, siendo el tamaño del efecto mayor en aquellos estudios que definían el tratamiento farmacológico como continuado y en los que los niños presentaban un trastorno de conducta comórbido [371]. A su vez, en una publicación realizada a partir de los datos de una cohorte de 20.747 personas con TDAH procedentes del censo danés en un período de 16 años también se ha sugerido que el metilfenidato pautado de manera prolongada y continuada y a una edad más temprana ejercería un papel protector ante la aparición de un TCS [372].

No está establecido el mecanismo por el cual los psicoestimulantes utilizados en el TDAH ejercerían su acción protectora sobre el riesgo de un TCS. Al mejorar los síntomas propios del TDAH, también mejorarían otros síntomas y problemas relacionados, como la baja autoestima, el fracaso académico o los trastornos de conducta, factores asociados de forma independiente con el riesgo de desarrollar un TCS [52,117,202,369,373]. También es posible que el retraso en la maduración de la corteza cerebral propia del TDAH que sugieren los datos de un estudio [374] pudiera estar relacionado al menos en parte con las diferencias en la evolución de los pacientes con TDAH en relación con el abuso de sustancias [375] y que dicho retraso se normalizaría con el tratamiento mediante psicoestimulantes [376]. Todo ello permitiría la posibilidad de instaurar abordajes preventivos específicos y adaptados para una población tan heterogénea y compleja como es la de los pacientes con TDAH.

Sin embargo, otros estudios longitudinales, todos ellos de más de 10 años de seguimiento con sujetos que también habían sido tratados con psicoestimulantes por un TDAH desde la infancia, no han evidenciado la reducción en la vulnerabilidad para desarrollar un TCS, si bien tampoco se asocian con un aumento en la misma [377-379]. De igual modo, un metaanálisis más reciente, en el que se incluían aquellos estudios longitudinales (un total de 15 estudios con 2.565 participantes) publicados hasta febrero de 2012, en los que el tratamiento farmacológico precedía a la valoración de la aparición de un TCS, evidenció que aunque los estimulantes no reducían el riesgo de desarrollar un trastorno adictivo, tampoco lo aumentaba [368]. De hecho, en este meta-

nálisis se observó que el tratamiento no sólo no aumentaba el riesgo de desarrollar un TCS en general, sino tampoco el riesgo de una adicción a sustancias específicas, en concreto alcohol, cocaína, cannabis, nicotina y otras drogas sin especificar [368].

Se ha sugerido que el tratamiento farmacológico mediante estimulantes para el TDAH en la infancia ejercería un efecto protector frente a la vulnerabilidad a desarrollar un TCS durante la adolescencia y que se desvanecería al llegar a la edad adulta, de modo que el tratamiento con psicoestimulantes podría retrasar y no anular el riesgo de desarrollar un TCS [378]. Si fuera así, ejercería un papel fundamental frente al riesgo de desarrollar un TCS en la adolescencia, el período de máximo riesgo en el inicio del abuso de sustancias y con mayores tasas de consumo [191,192]. Lo que sí parece y debería estar fuera de cualquier discusión es que el tratamiento mediante psicoestimulantes no aumenta el consumo ni tampoco el riesgo de que un niño con TDAH desarrolle un trastorno por consumo de alcohol, tabaco u otras sustancias en la adolescencia o en la edad adulta.

## 6.5. La seguridad y tolerabilidad de los fármacos para el TDAH

Además de su contrastada eficacia, tal y como se ha mencionado anteriormente, los medicamentos utilizados en el tratamiento del TDAH presentan un buen perfil de tolerabilidad y seguridad. Los efectos adversos que pueden aparecer en el curso del tratamiento farmacológico son por lo general leves a moderados, transitorios y habitualmente limitados a las primeras semanas de tratamiento, y suelen mejorar con el ajuste de dosis [380,381]. De hecho, las tasas de discontinuación de la medicación para el TDAH debido a la aparición de efectos adversos es habitualmente baja, similar a la observada con el placebo. La incidencia de efectos adversos es similar en pacientes con y sin patología dual.

Los efectos adversos más habituales asociados con los fármacos psicostimulantes, tanto de las formulaciones de metilfenidato como de los derivados anfetamínicos, son la pérdida del apetito, alteraciones del sueño, dolor gastrointestinal, cefaleas y mareos [381]. Entre los efectos adversos más frecuentes en el curso del tratamiento con atomoxetina se incluyen la sequedad de boca, cefaleas, fatiga, disminución del apetito, aumento de la sudoración, molestias urinarias, disfunción sexual y molestias gastrointestinales, como dolor abdominal, estreñimiento, náuseas y vómitos [279]. Por su parte, con la guanfacina los efectos adversos más comunes son somnolencia, cefaleas, dolor abdominal alto, fatiga, mareos y sedación [282,382].

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

Junto con los efectos adversos propios de los diversos fármacos utilizados en el tratamiento de pacientes con TDAH, existe la preocupación por el potencial riesgo de abuso y el uso inadecuado o mal uso con fines distintos a los indicados de los diversos psicoestimulantes. De hecho, a lo largo de las dos últimas décadas, junto con el creciente número de niños, adolescentes y adultos diagnosticados y tratados por un TDAH, se ha evidenciado el abuso y uso de psicoestimulantes con fines distintos o a dosis más altas o más frecuentes de las prescritas entre diversas poblaciones de jóvenes y adolescentes [383-385].

Múltiples estudios, incluyendo una revisión sistemática [384] y un reciente metaanálisis [383], han evidenciado el aumento del abuso de medicamentos estimulantes por estudiantes de educación secundaria o entre universitarios, con y sin TDAH, con tasas de consumo en el año previo del 5-9% y del 5-35%, respectivamente. Si bien una parte de estos jóvenes y adolescentes recurrían a los estimulantes por sus propiedades reforzantes, para “colocarse”, en su mayoría los utilizan como “potenciador cognitivo” y por lo tanto para mejorar su rendimiento académico [161,385,386]. No obstante, aunque el abuso de la medicación se observa tanto en sujetos con y sin TDAH, la mayoría de estudiantes con TDAH utilizan su medicación tal y como la tienen prescrita [386,387]. De hecho, a pesar del cada vez mayor número de pacientes con TDAH que reciben tratamiento farmacológico, el abuso de psicoestimulantes en el contexto clínico es muy limitado [387]. Por lo tanto, cuando son usados de forma apropiada en el tratamiento del TDAH no parecen conducir al abuso [158].

Tal y como se ha explicado anteriormente, los efectos terapéuticos del metilfenidato y las anfetaminas en el TDAH parecen explicarse a partir de las acciones bloqueadoras del transportador de dopamina y noradrenalina, su efecto sobre la liberación extracelular de las mismas, y el consiguiente aumento de los niveles de estas monoaminas en la corteza prefrontal [389-391]. Además, ambos fármacos aumentan los niveles de dopamina en el núcleo accumbens, tal como también generan las dogas de abuso [392]. De hecho, estudios de laboratorio con animales de experimentación han mostrado que el metilfenidato y las anfetaminas son autoadministradas [393,394], mientras que en humanos se ha evidenciado que estos psicoestimulantes presentan efectos reforzantes [395]. Sin embargo, el uso y el potencial de abuso de los psicoestimulantes es más complejo, de modo que parece estar mediado por diversos factores, entre los que se incluyen la dosis, las caracterís-

ticas farmacocinéticas y la vía de administración del fármaco, y determinados rasgos de personalidad del individuo, así como el contexto, la motivación y las expectativas del consumo, tal como se describe a continuación y se resume en la Tabla 10 [23,396-398]. Por su parte, la atomoxetina o los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos, como la guanfacina, carecen de los efectos reforzantes y del potencial de abuso de los estimulantes [282,388,399,400].

#### Las propiedades farmacocinéticas

Las tasas de absorción y de distribución, que a su vez determinan el tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima ( $T_{m\acute{a}x}$ ), junto con la velocidad con la que los estimulantes llegan al cerebro, son de especial importancia para entender sus propiedades de refuerzo y, por lo tanto, su potencial de abuso [401-403]. Estas características dependen en parte de la vía de administración.

Las sensaciones subjetivas de refuerzo y el consiguiente mayor riesgo de abuso aparecen por lo general cuando son consumidos por vías intranasal o inyectada, que se asocian con una rápida absorción y distribución a nivel periférico y con una rápida entrada en el cerebro, lo que a su vez dará lugar a aumentos rápidos y breves de la dopamina extracelular y la estimulación fásica a través de los receptores D2 [401,404]. Sin embargo, por vía oral el potencial de abuso de los estimulantes es bajo debido a que no sólo la absorción, la distribución y la entrada en el cerebro son más lentas, sino que además producen una activación tónica y por lo tanto más lenta, menos intensa y más prolongada de las monoaminas, que se asocia con sus efectos terapéuticos y por lo general no da lugar a estos efectos subjetivos reforzantes [397,405,406]. No obstante, la velocidad de aclaramiento relativamente lenta en el cerebro del metilfenidato en comparación con la cocaína también parece ser relevante para explicar su menor potencial de abuso debido a que la mayor duración de los efectos conllevaría una menor frecuencia de autoadministración [407]. Estas características de la vía oral y el menor riesgo de abuso son aún más marcados con las formulaciones de liberación lenta (presentaciones por vía oral, parche transdérmico o lisdexanfetamina) en comparación con las de liberación inmediata [385,403,408,409].

#### La dosis

Está ampliamente documentada la relación dosis-respuesta en la eficacia del metilfenidato en el tratamiento del TDAH [212,410]. No obstante, la dosis óptima varía ampliamente entre pacientes [240]. Por otro lado, aunque el  $T_{m\acute{a}x}$  es muy similar a cualquier dosis de metilfenidato y que el metilfenidato ocupa más del 50% de los transportadores de dopamina disponibles en las regiones relevantes del cerebro (necesario para producir efectos subjetivos

reforzantes), incluso tras la administración por vía oral en dosis terapéuticas, por sí solas estas dos características son necesarias pero no suficientes para entender las propiedades reforzantes de los estimulantes utilizados en el TDAH [398,403]. Junto con el aclaramiento más lento en el cerebro, hay un umbral de dosis a partir del cual el aumento de dopamina inducido por el metilfenidato y las anfetaminas es percibido como reforzante. Se ha observado que a dosis muy altas la rapidez para alcanzar un nivel crítico de la concentración plasmática y de bloqueo de los transportadores de dopamina es muy similar a la que se observa con bajas dosis por vía intravenosa, lo que podría explicar por qué algunos sujetos experimentan efectos reforzantes a altas dosis [398,402].

### Características individuales

El abuso de psicoestimulantes es más frecuente por parte de sujetos con consumos previos de otras sustancias y en aquellos con problemas de tipo atencional [402-413], por lo que algunos de estos jóvenes podrían estar automedicándose síntomas de TDAH no diagnosticados o tratados previamente. Sin embargo, las diferencias individuales en las respuestas terapéuticas y reforzantes a los fármacos estimulantes no parecen explicarse por sí solas por estos factores ni por variables como la edad, el peso o la metabolización de los fármacos [395,396]. A partir de estudios con neuroimagen se ha sugerido que diferencias individuales en la liberación de dopamina, así como en la sensibilidad del receptor dopaminérgico D2 en zonas específicas como el estriado, modularían los efectos y la sensibilidad a los efectos secundarios de los fármacos estimulantes,

lo que permitiría ayudar a explicar la vulnerabilidad al abuso del metilfenidato o las anfetaminas, así como las diferencias en la respuesta terapéutica a los mismos [389,398,414]. Asimismo, se ha observado una mayor sensibilidad a los efectos reforzantes de las drogas estimulantes en sujetos buscadores de sensaciones que presentan un mayor abuso de estimulantes [415].

### Contexto y expectativas

Por último, los efectos de los psicoestimulantes, como los de otras sustancias con potencial de abuso, también están influidos por el contexto, las expectativas y la motivación, circunstancias que varían de forma significativa en relación con el uso clínico y con el abuso de la sustancia en situaciones “recreativas” [416]. En el contexto clínico, y por lo tanto en relación con los efectos terapéuticos de los psicoestimulantes, las expectativas parecen tener poca relevancia [417]. Sin embargo, debido a fenómenos de condicionamiento clásico, las expectativas y el contexto o las circunstancias en que tiene lugar el consumo influyen sobre las respuestas subjetivas y por lo tanto son de gran importancia en relación con el consumo inapropiado como “potenciadores cognitivos” y con el abuso con fines “euforizantes” o “recreativos”, en cuyo contexto sus efectos son percibidos de forma más intensa, así como más reforzante y placentera [159,193,418]. De hecho, un reciente estudio experimental con estudiantes universitarios ha mostrado que la expectativa de recibir una dosis de metilfenidato aunque en realidad se tratara de placebo se asociaba significativamente con la sensación de estar colocado y estimulado

**Tabla 10.** Variables que afectan el uso clínico y el abuso de fármacos psicoestimulantes asociado al tratamiento del TDAH [397]

<b>Farmacocinética</b>	Los efectos reforzantes y el riesgo de abuso de los estimulantes se observan cuando se consumen por vías como la intranasal o la inyectada, con una rápida absorción y distribución y una rápida entrada en el cerebro, lo que a su vez dará lugar a aumentos rápidos y breves de la dopamina extracelular y la estimulación fásica a través de los receptores D2, frente a la activación tónica de los estimulantes por vía oral, responsable de sus acciones terapéuticas.
<b>Dosis</b>	Hay un umbral de dosis a partir del cual los estimulantes administrados por vía oral genera aumentos de dopamina que son percibidos como reforzantes
<b>Características individuales</b>	Las acciones y los efectos adversos de los estimulantes estarían modulados por diferencias individuales en la liberación de dopamina, así como en la sensibilidad del receptor dopaminérgico D <sub>2</sub> .
<b>Contexto y expectativas</b>	Las expectativas y el contexto o las circunstancias del consumo son claves en relación con el consumo inapropiado como “potenciadores cognitivos” y al abuso con fines “euforizantes” o “recreativos” debido a fenómenos de condicionamiento clásico.

sin que se apreciara un aumento en el rendimiento cognitivo [418]. Asimismo, no sólo se ha evidenciado que los efectos reforzantes inducidos por el metilfenidato son más intensos, sino que también se ha observado una potenciación del metabolismo talámico y cerebelar cuando existe la expectativa de tomarlo en comparación con cuando dicha expectativa no existe [420].

En resumen, un creciente número de estudios han documentado las características sociodemográficas, el contexto, la motivación y las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los sujetos con mayor vulnerabilidad al uso inapropiado y abuso de los estimulantes. A partir de estos estudios se ha evidenciado la necesidad de una cuidadosa evaluación previa a la prescripción de estimulantes como el metilfenidato en sujetos de mayor riesgo y la monitorización durante el tratamiento para detectar señales de mal uso o abuso de la medicación. En este sentido y en especial en pacientes de riesgo –como es el caso de los pacientes duales–, son preferibles los fármacos y las formulaciones de vida media larga, preferentemente las presentaciones de liberación prolongada, que minimizan el riesgo de abuso debido a que mantienen concentraciones plasmáticas en umbrales de eficacia durante más tiempo y producen una activación tónica de la dopamina [161,385,396,398,402,403].

### **6.5.2. Efectos adversos cardiovasculares graves asociado al tratamiento farmacológico del TDAH**

El perfil de seguridad a nivel cardiovascular y en especial el riesgo de aparición de efectos adversos cardiovasculares graves como diversas de los medicamentos utilizados en el tratamiento del TDAH ha sido centro de atención y preocupación por parte de las agencias reguladoras y por los clínicos. Tanto la atomoxetina como los fármacos psicoestimulantes, incluyendo las formulaciones de metilfenidato o los derivados anfetamínicos, se han asociado a dosis terapéuticas con aumentos estadísticamente significativos, pero de escasa relevancia clínica, de la presión arterial (entre 1-4 mmHg) y de la frecuencia cardíaca (1-6 lpm) en todos los grupos de edad [420-426]. Estos pequeños aumentos en la frecuencia cardíaca y la presión arterial suelen aparecer en las etapas iniciales del tratamiento, durante la fase de titulación de la dosis, y suelen remitir con la estabilización de la dosis [423,424,426,428]. Estos efectos cardiovasculares parecen estar mediados tanto por los efectos simpatomiméticos como por las acciones sobre las catecolaminas a nivel central y periférico de estos fármacos [428,429]. Por su parte, los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos de guanfacina y clonidina, tanto en monoterapia como en asocia-

ción con los psicoestimulantes, pueden causar disminuciones pequeñas y dosis-dependientes de 3-5 mmHg en la tensión arterial y de 3-6 lpm en la frecuencia cardíaca [282,337].

A pesar de la preocupación por la aparición de acontecimientos cardiovasculares graves asociados con los fármacos indicados en el tratamiento del TDAH, las evidencias procedentes de publicaciones de series de casos, estudios abiertos, estudios aleatorizados y controlados, y estudios poblacionales indican que el riesgo de tales eventos cardiovasculares graves y de muerte súbita en niños, adolescentes o adultos es extremadamente bajo, mientras que los beneficios de la medicación en pacientes con TDAH tras una adecuada evaluación son claramente muy superiores; de hecho, el riesgo de muerte súbita no parece ser superior al de individuos de la misma edad sin TDAH [380,381,423,426,428,431,432]. De manera específica, no se ha evidenciado un aumento del intervalo QTc o de otro tipo de arritmias con la administración de metilfenidato, derivados anfetamínicos, atomoxetina o guanfacina [282,420,427,432,433]. Tampoco se ha descrito ningún caso de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o torsades de pointes (una forma relativamente infrecuente y grave de taquicardia polimorfa supraventricular que se asocia con muerte súbita) directamente relacionado con los medicamentos utilizados en el tratamiento del TDAH [423,435-437].

Las diferentes guías de consenso clínico, como las guías NICE sobre el diagnóstico y abordaje del TDAH en niños, jóvenes y adultos [217], la guía CADDDRA [212] o las guías europeas para el manejo de los efectos adversos de la medicación para el TDAH [381], coinciden al indicar que la medicación para el TDAH sólo debe ser evitada en pacientes con enfermedad cardíaca sintomática, en aquellos con hipertensión grave y en casos graves de arteriosclerosis o hipertiroidismo. Sólo se recomienda especial cuidado al iniciar tratamiento con atomoxetina o fármacos estimulantes en aquellos pacientes con TDAH que presenten antecedentes personales o familiares de patología cardiovascular o cerebrovascular, o en aquellos casos que estén tomando otros fármacos con un riesgo conocido de provocar eventos cardiovasculares graves [423]. Por otro lado, la analítica sanguínea o el electrocardiograma no estarían recomendados de forma rutinaria a menos de que exista una clara indicación clínica [212,217,381]. Los pacientes con patología dual supondrían una población de mayor riesgo dados los posibles problemas cardiovasculares asociados con la mayoría de drogas de abuso o de tratamientos como la metadona, así como con los múltiples fármacos que con frecuencia reciben. Sin embargo, el riesgo o las precauciones no serían mayores que cuando se prescriben fármacos antidepresivos, antipsicóticos o eutimizantes a los pacientes duales.

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

## 7.1. Evaluación diagnóstica

Aun hoy en día es muy frecuente la falsa creencia de considerar el TDAH como una patología “menor” o “benigna”, lo cual podría deberse entre otros factores a que, tal y como se ha comentado anteriormente, son los trastornos comórbidos –y como ejemplo de ellos, la patología dual– los que habitualmente empujan al paciente a acudir a los distintos dispositivos asistenciales psiquiátricos ambulatorios. Sin embargo, sería un error menoscabar la importancia de detectar y tratar el TDAH, pues su presencia, además del efecto que por sí mismo tiene sobre la vida del paciente, dificulta significativamente la respuesta al tratamiento de cualquier trastorno psiquiátrico comórbido y se asocia a una mayor gravedad, recurrencia y tendencia a la cronicidad del mismo [2,3,5,19,60,107,144,244]. De hecho, las evidencias y las guías de buena práctica clínica indican que todos los pacientes que acuden a tratamiento por su TCS deben ser valorados o cuanto menos cribados para descartar la presencia de un TDAH asociado [19,25,31,161,187,212,217,239].

Dada la elevada prevalencia de TCS en pacientes con TDAH, es recomendable evaluar sistemática y cuidadosamente la presencia de consumo de sustancias en pacientes que acudan a valoración ante la sospecha de un TDAH o en aquellos con un TDAH conocido que acudan a seguimiento, especialmente si existen además problemas de comportamiento importantes.

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

- Independientemente del ámbito de trabajo o de los recursos disponibles, la herramienta principal para realizar el diagnóstico del trastorno dual TDAH-TCS es siempre clínica, basada en una buena y detallada historia clínica.
- La evaluación de un TCS en un paciente con TDAH debe incluir de manera exhaustiva todos los datos relacionados con el consumo, incluyendo todas las sustancias de abuso consumidas por el paciente a lo largo de su vida, la edad de inicio de cada uno de los consumos, las vías de administración, las dosis empleadas, el contexto en que fueron consumidas, los efectos experimentados, las complicaciones derivadas del uso agudo o prolongado a lo largo del tiempo, los intentos de dejar el consumo y los tratamientos indicados.

- Siempre que sea posible, debe recabarse información adicional sobre la cronobiografía del paciente o la historia de consumo a partir de familiares del paciente, que en ocasiones puede conducir a la sospecha de un TDAH no diagnosticado en pacientes que acuden a tratamiento por un TCS, y viceversa.
- Si bien en la actualidad disponemos de un amplio número de instrumentos de evaluación, escalas y entrevistas, que permiten la recogida de información del TDAH en pacientes adultos de manera fiable y válida, no se debe en ningún caso realizar un diagnóstico de TDAH a partir exclusivamente de las puntuaciones obtenidas en las escalas.
- Las pruebas complementarias de neuroimagen o los test neurpsicológicos no son imprescindibles ni suficientes para un diagnóstico de TDAH tanto en pacientes con como sin un TCS comórbido.

## 7.2. Intervención terapéutica

Existen escasas evidencias empíricas que permitan establecer si los pacientes con esta patología dual deberían iniciar el tratamiento para el TDAH simultáneamente, después o incluso antes de haber pasado un tiempo de abstinencia del TCS comórbido. Si bien las escasas guías clínicas recomiendan un período libre de drogas antes de iniciar tratamiento farmacológico para el TDAH [438,439], los datos empíricos que apoyan esta recomendación son muy limitados. De hecho, guías de consenso más recientes [212,240,242] recomiendan decidir el orden y la prioridad de tratamiento en función de la gravedad del TDAH y de la patología comórbida. Por lo tanto, en pacientes que requieran un tratamiento de desintoxicación o cuyo trastorno adictivo esté descompensado, será necesario completar el tratamiento para el síndrome de abstinencia o estabilizar clínicamente al paciente previo al inicio del tratamiento farmacológico para el TDAH. En cualquier caso, como sucede en otras formas de patología dual, es necesario desarrollar tratamientos integrados dirigidos tanto al TDAH como al TCS en pacientes con patología dual, para así poder proporcionar un mejor abordaje terapéutico en adolescentes o adultos con TDAH que ya hayan desarrollado un TCS [19,23,25,440].

Los diversos estudios aleatorizados y controlados con placebo en los que se han evaluado los tratamientos farmacológicos utilizados habitualmente para el TDAH, tanto los psicoestimulantes como los medicamentos no estimulantes, han evidenciado que también son eficaces en adolescentes y adultos con patología dual, por lo general en asociación con diversas intervenciones psicológicas, y presentan un buen perfil de tolerabilidad. Sin embargo, mientras que la mayoría de estudios coinciden en mostrar la eficacia de estos medicamentos sobre los síntomas del TDAH en pacientes duales, sus acciones sobre el consumo de sustancias son mucho más limitadas. No obstante, aquellos ensayos clínicos en los que se han utilizado dosis más altas de metifenidato o de derivados anfetamínicos han mostrado un mayor efecto sobre el consumo de sustancias [305,311]. De este modo en la práctica clínica parece más aconsejable titular la medicación hasta la dosis máxima recomendable en base a lo reflejado en las fichas técnicas o en las guías de buena práctica clínica con el objetivo de maximizar el beneficio terapéutico sobre el TDAH y sobre el TCS. En cualquier caso es esencial implementar el tratamiento integrado de la patología dual, tal y como refleja un estudio naturalístico en el que se evaluó la evolución a largo plazo (18,4 meses de media) en dos grupos comparables de 30 pacientes con TDAH y TCS dual grave, uno con y el otro sin medicación para el TDAH [441]. El tratamiento farmacológico en este grupo de pacientes de mayor gravedad se asociaba con una disminución del riesgo de recaídas y una mayor adherencia al programa de rehabilitación psicosocial y por lo tanto, con una mejor evolución a largo plazo [441]. De hecho, el grupo que recibió medicación para el TDAH presentó significativamente menos recaídas en su TCS, recibió menos frecuentemente tratamiento de manera involuntaria, y presentó mayores tasas de tratamiento de rehabilitación y mayores tasas de empleo. Asimismo, aunque la tasa de mortalidad global durante el seguimiento fue elevada (8,3%) y la diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa, fue mayor en el grupo sin tratamiento que en el que tomó medicación: cuatro fallecidos en el primero y uno en el segundo [441].

El buen perfil de tolerabilidad de los diferentes psicoestimulantes, así como de la atomoxetina y de la guanfacina, en este grupo de pacientes y el favorable perfil de interacciones que presentan estos medicamentos permite sugerir la fácil asociación a los fármacos utilizados en el tratamiento del trastorno adictivo y muestran también que pueden ser administrados en pacientes con TDAH que pudieran continuar consumiendo. De hecho, una reciente revisión sistemática de los artículos publicados en los que se menciona la ingesta combinada o simultánea de los medicamentos indicados para el TDAH (metilfenidato, dexanfetamina, lisdexanfetamina y atomoxetina) evidencia que tanto en modelos animales como

en humanos, la combinación de los medicamentos para el TDAH con alcohol, cocaína u otras sustancias adictivas es bien tolerada, sin aparición de efectos adversos graves, incluso en aquellos casos en los que se ha ingerido una sobredosis [442]. Por lo tanto, la persistencia del consumo no debe ser considerada un obstáculo para iniciar el tratamiento farmacológico en pacientes con TDAH y patología dual tan pronto como se considere clínicamente adecuado, ni debería ser una contraindicación para mantener la medicación en pacientes duales.

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

- El tratamiento debe ser la consecuencia de una cuidadosa evaluación diagnóstica del TDAH y los TCS comórbidos.
- Considerando el perfil de tolerabilidad de los diversos fármacos utilizados en el tratamiento del TDAH, similar en pacientes con y sin un TCS comórbido, globalmente tanto los fármacos estimulantes como no estimulantes pueden ser administrados con un amplio margen de seguridad en adolescentes y adultos con patología dual.
- Ante la presencia de un TCS grave o problemático, será necesario tratar y estabilizar primero al paciente, lo que permitirá reevaluar el diagnóstico y las necesidades terapéuticas en relación con el TDAH.
- A pesar de las preocupaciones de que el tratamiento farmacológico mediante psicoestimulantes pudiera constituir un factor de riesgo a desarrollar un trastorno adictivo, las evidencias científicas indican que el tratamiento del TDAH con medicamentos estimulantes no afecta o incluso puede reducir la vulnerabilidad a desarrollar un TCS en niños, adolescentes o adultos con TDAH.
- Ante el potencial de abuso de los psicoestimulantes y dado que los pacientes con TDAH presentan una mayor vulnerabilidad a desarrollar un TCS, es conveniente una cierta cautela en la prescripción de medicamentos estimulantes a pacientes con patología dual. Por ello se recomienda evitar los estimulantes de acción corta, siendo preferibles las formulaciones de larga duración o liberación prolongada en pacientes duales con el fin de minimizar el riesgo de abuso y maximizar la adherencia al tratamiento.
- Dado que existe una amplia experiencia en la utilización de la atomoxetina en pacientes adultos con TDAH, siendo en Europa el primer fármaco con indicación para el tratamiento del

TDAH en población mayor de 18 años y teniendo en cuenta además la ausencia de potencial de abuso, la atomoxetina debe ser considerada una opción de primera elección en el tratamiento de pacientes con patología dual.

- Otras alternativas farmacológicas en pacientes con TDAH y TCS incluirían entre otros la guanfacina, el modafinilo o el bupropion.
- Junto con el tratamiento específico para el TDAH, por lo general es necesario asociar el tratamiento para el TCS específico que presente el paciente con patología dual.

- En el futuro se requieren estudios que evalúen la efectividad y la secuencia de los terapias psicológicas por sí solas o en combinación con la medicación. Sin embargo, determinadas intervenciones psicoterapéuticas, como la psicoeducación, la TCC, la terapia motivacional o la terapia de prevención de recaídas, son consideradas un elemento esencial en el abordaje del paciente adolescente o adulto con TDAH y TCS dentro de un abordaje integral de esta patología dual.

## 8. Bibliografía

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013.
2. Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Prim*. 2015;1:1-23.
3. Ginsberg Y, Quintero J, Anand E, Casillas M, Upadhyaya HP. Underdiagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in adult patients: a review of the literature. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2014;16(3). pii:PCC.13r01600.
4. Lara C, Fayyad J, de Graaf R, Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Angermeyer M, et al. Childhood predictors of adult attention-deficit hyperactivity disorder: results from the World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. *Biol Psychiatry*. 2009;65(1):46-54.
5. Wilens TE, Spencer TJ. Understanding attention-deficit/hyperactivity disorder from childhood to adulthood. *Postgrad Med*. 2010;122(5):97-109.
6. Turgay A, Goodman DW, Asherson P, Lasser RA, Babcock TF, Pucci ML, et al; ADHD Transition Phase Model Working Group. Lifespan persistence of ADHD: the life transition model and its application. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(2):192-201.
7. Levy F, Hay DA, McStephen M, Wood C, Waldman I. Attention-deficit hyperactivity disorder: a category or a continuum? Genetic analysis of a large-scale twin study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(6):737-44.
8. Heidebreder R. ADHD symptomatology is best conceptualized as a spectrum: a dimensional versus unitary approach to diagnosis. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2015;7(4):249-69.
9. Barkley RA, Cox D. A review of driving risks and impairments associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and the effects of stimulant medication on driving performance. *J Safety Res*. 2007;38(1):113-28.
10. de Graaf R, Kessler RC, Fayyad J, ten Have M, Alonso J, Angermeyer M, et al. The prevalence and effects of adult ADHD on the performance of workers: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. *Occup Environ Med*. 2008;65(12):835-42.
11. Stein MA. Impairment associated with adult ADHD. *CNS Spectr*. 2008;13(8 Suppl 12):9-11.
12. Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1215-20.
13. Connor DF, Steeber J, McBurnett K. A review of attention-deficit/hyperactivity disorder complicated by symptoms of oppositional defiant disorder or conduct disorder. *J Dev Behav Pediatr*. 2010;31(5):427-40.
14. Feldman HM, Reiff MI. Clinical practice. Attention deficit-hyperactivity disorder in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2014;370(9):838-46.
15. Meinzer MC, Pettit JW, Viswesvaran C. The co-occurrence of attention-deficit/hyperactivity disorder and unipolar depression in children and adolescents: A meta-analytic review. *Clin Psychol Rev*. 2014;34(8):595-607.
16. Prada P, Hasler R, Baud P, Bednarz G, Ardu S, Krejci I, et al. Distinguishing borderline personality disorder from adult attention deficit/hyperactivity disorder: a clinical and dimensional perspective. *Psychiatry Res*. 2014;217(1-2):107-14.
17. Torres I, Gómez N, Colom F, Jiménez E, Bosch R, Bonnín CM, et al. Bipolar disorder with comorbid attention-deficit and hyperactivity disorder. Main clinical features and clues for an accurate diagnosis. *Acta Psychiatr Scand*. 2015;132(5):389-99.
18. Gray KM, Upadhyaya HP. Tobacco smoking in individuals with attention-deficit hyperactivity disorder: epidemiology and pharmacological approaches to cessation. *CNS Drugs*. 2009;23(8):661-8.
19. Schubiner H. Substance abuse in patients with attention-deficit hyperactivity disorder: therapeutic implications. *CNS Drugs*. 2005;19(8):643-55.
20. Wilens TE. The nature of the relationship between attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use. *J Clin Psychiatry*. 2007;68 Suppl 11:4-8.
21. van Emmerik-van Oortmerssen K, van de Glind G, van den Brink W, Smit F, Crunelle CL, Swets M, et al. Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in substance use disorder patients: a

meta-analysis and meta-regression analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2012;122(1-2):11-9.

22. Capusan AJ, Bendtsen P, Marteinsdottir I, Larsson H. Comorbidity of Adult ADHD and its Subtypes With Substance Use Disorder in a Large Population-Based Epidemiological Study. *J Atten Disord.* 2016 Feb 2. pii: 1087054715626511. [Epub ahead of print]

23. Martínez-Raga J, Knecht C, de Alvaro R, Szerman N, Ruiz P. Addressing dual diagnosis patients suffering from attention deficit hyperactivity disorders and comorbid substance use disorders: A review of treatment considerations. *Addict Dis Treat.* 2013;12(4):213-30.

24. Wilens TE, Martelon M, Joshi G, Bateman C, Fried R, Petty C, et al. Does ADHD predict substance-use disorders? A 10-year follow-up study of young adults with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011;50(6):543-53.

25. Zulauf CA, Sprich SE, Safren SA, Wilens TE. The complicated relationship between attention deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2014;16(3):436.

26. Carpentier PJ, van Gogh MT, Knapen LJ, Buitelaar JK, De Jong CA. Influence of attention deficit hyperactivity disorder and conduct disorder on opioid dependence severity and psychiatric comorbidity in chronic methadone-maintained patients. *Eur Addict Res.* 2011;17(1):10-20.

27. Luty, J, Sarkhel, A, O'Gara, C, Umoh, O. Prevalence of childhood attention deficit hyperactivity disorder in opiate-dependent adults. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2007;11(2):157-62.

28. Marín-Navarrete R, Benjet C, Borges G, Eliosa-Hernández A, Nani-Alvarado R, Ayala-Ledesma M, et al. Comorbilidad de los trastornos por consumo de sustancias con otros trastornos psiquiátricos en Centros Residenciales de Ayuda-Mutua para la Atención de las Adicciones. *Salud Mental.* 2013;36:471-9.

29. Molina BS, Pelham WE Jr. Childhood predictors of adolescent substance use in a longitudinal study of children with ADHD. *J Abnorm Psychol.* 2003;112(3):497-507.

30. Ohlmeier MD, Peters K, Te Wildt BE, Zedler M, Ziegenbein M, Wiese B, et al. Comorbidity of alcohol and substance dependence with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Alcohol Alcohol.* 2008;43(3):300-4.

31. van de Glind G, Konstenius M, Koeter MW, van Emmerik-van Oortmerssen K, Carpentier PJ, Kaye S, et al; IASP Research Group. Variability in the prevalence of adult ADHD in treatment seeking substance use disorder patients: results from an international multi-center study exploring DSM-IV and DSM-5 criteria. *Drug Alcohol Depend.* 2014 Jan 1;134:158-66.

32. Biederman J, Wilens TE, Mick E, Milberger S, Spencer TJ, Faraone SV. Psychoactive substance use disorders in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): Effects of ADHD and psychiatric comorbidity. *Am J Psychiatry.* 1995;152(11):1652-8.

33. Faraone SV, Wilens TE, Petty C, Antshel K, Spencer T, Biederman J. Substance use among ADHD adults: implications of late onset and subthreshold diagnoses. *Am J Addict.* 2007; 16 Suppl 1:24-32; quiz 33-4.

34. Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry.* 2006;163(4):716-23.

35. Lambert NM, Hartsough CS. Prospective study of tobacco smoking and substance dependencies among samples of ADHD and non-ADHD participants. *J Learn Disabil.* 1998;31(6):533-44.

36. Wilens T, Adamson J, Sgambati S, Whitley J, Santry A, Monuteaux

MC, et al. Do individuals with ADHD self medicate with cigarettes and substances of abuse? Results from a controlled family study of ADHD. *Am J Addict.* 2007;16 Suppl 1:14-21; quiz 22-3.

37. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 1st ed. (DSM-I).* Washington DC: American Psychiatric Association; 1952.

38. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 2nd ed. (DSM-II).* Washington DC: American Psychiatric Association; 1968.

39. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd ed. (DSM-III).* Washington DC: American Psychiatric Association; 1980.

40. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd ed., revision (DSM-III-R).* Washington DC: American Psychiatric Association; 1987.

41. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. (DSM-IV).* Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.

42. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed., text revision (DSM-IV-TR).* Washington DC: American Psychiatric Association; 2000.

43. Polanczyk G, Caspi A, Houts R, Kollins SH, Rohde LA, Moffitt TE. Implications of extending the ADHD age-of-onset criterion to age 12: results from a prospectively studied birth cohort. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010;49(3):210-6.

44. Barkley RA. Avances y subclasificación del trastorno por déficit de atención/hiperactividad: Qué puede pasar en el futuro respecto al DSM-V. *Rev Neurol.* 2009 Feb 27;48 Suppl 2:S101-6.

45. Bell AS. A critical review of ADHD diagnostic criteria: what to address in the DSM-V. *J Atten Disord.* 2011;15(1):3-10.

46. Willcutt EG, Nigg JT, Pennington BF, Solanto MV, Rohde LA, Tannock R, et al. Validity of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes. *J Abnorm Psychol.* 2012;121(4):991-1010.

47. Wilens TE, Dodson W. A clinical perspective of attention-deficit/hyperactivity disorder into adulthood. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(10):1301-13.

48. Biederman J, Faraone SV, Spencer T, Wilens TE, Norman D, Lapey KA, et al. Patterns of psychiatry comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry.* 1993;150(12):1792-98.

49. Galéra C, Melchior M, Chastang JF, Bouvard MP, Fombonne E. Childhood and adolescent hyperactivity-inattention symptoms and academic achievement 8 years later: the GAZEL Youth study. *Psychol Med.* 2009;39(11):1895-906.

50. Murphy K, Barkley RA. Attention deficit hyperactivity disorder adults: comorbidities and adaptative impairments. *Compr Psychiatry.* 1996;37(6):393-401.

51. Barkley RA, Gordon M. Research on comorbidity, adaptative functioning, and cognitive impairments in adults with ADHD: implication for a clinical practice. En: Goldstein S, Ellison AT, eds. *Clinician's guide to adult ADHD: assessment and intervention.* San Diego: Academic Press; 2002. p. 43-69.

52. Mannuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P, LaPadula M. Adult outcome of hyperactive boys: educational achievement, occupational rank, and psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry.* 1993;50(7):565-76.

53. Martínez-Raga J, Cantó TJ. TDAH y sus consecuencias en el marco laboral. En: Casas M, Alda JA, Fernández Jaen A, Quintero A,

- Ramos-Quiroga JA, eds. *Impacto personal, social y económico del TDAH*. Barcelona: EdikaMed, S.L.; 2014. p.77-83.
54. Sarkis E. Addressing attention-deficit/hyperactivity disorder in the workplace. *Postgrad Med*. 2014;126(5):25-30.
55. Bouchard G, Saint-Aubin J. Attention deficits and divorce. *Can J Psychiatry*. 2014;59(9):480-6.
56. Aduen PA, Kofler MJ, Cox DJ, Sarver DE, Lunsford E. Motor vehicle driving in high incidence psychiatric disability: comparison of drivers with ADHD, depression, and no known psychopathology. *J Psychiatr Res*. 2015 May;64:59-66.
57. Mannuzza S, Klein RG, Konig PH, Giampino TL. Hyperactive boys almost grown up. IV. Criminality and its relationship to psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46(12):1073-9.
58. Mordre M, Groholt B, Kjelsberg E, Sandstad B, Myhre AM. The impact of ADHD and conduct disorder in childhood on adult delinquency: a 30 years follow-up study using official crime records. *BMC Psychiatry*. 2011 Apr 11;11:57.
59. Knecht C, de Alvaro R, Martínez-Raga J, Balanza-Martínez V. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), substance use disorders, and criminality: a difficult problem with complex solutions. *Int J Adolesc Med Health*. 2015;27(2):163-75.
60. Dalsgaard S, Østergaard SD, Leckman JF, Mortensen PB, Pedersen MG. Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. *Lancet*. 2015;385(9983):2190-6.
61. Catalá-López F, Peiró S, Ridao M, Sanfélix-Gimeno G, Génova-Malelas R, Catalá MA. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder among children and adolescents in Spain: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *BMC Psychiatry*. 2012 Oct 12;12:168.
62. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):942-8.
63. Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015;56(3):345-65.
64. Thomas R, Sanders S, Doust J, Beller E, Glasziou P. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;135(4):e994-1001.
65. Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics*. 2012;9(3):490-9.
66. Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol*. 2014;43(2):434-42.
67. Faraone SV, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med*. 2006;36(2):159-65.
68. Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, Alonso J, Angermeyer M, Demyttenaere K, et al. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry*. 2007 May;190:402-9.
69. Simon V, Czobor P, Bálint S, Mészáros A, Bitter I. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2009;194(3):204-11.
70. Young S, Thome J. ADHD and offenders. *World J Biol Psychiatry*. 2011 Sep;12 Suppl 1:124-8.
71. Abikoff HB, Jensen PS, Arnold LL, Hoza B, Hechtman L, Pollack S, et al. Observed classroom behavior of children with ADHD: relationship to gender and comorbidity. *J Abn Child Psychol*. 2002;30(4):349-59.
72. Levy F, Hay DA, Bennett KS, McStephen M. Gender differences in ADHD subtype comorbidity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44(4):368-76.
73. Biederman J, Mick E, Faraone SV, Braaten E, Doyle A, Spencer T, et al. Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. *Am J Psychiatry*. 2002;159(1):36-42.
74. Martínez-Raga J, Knecht C, de Alvaro R, Ferreros A, Szerman N. Neurobiological basis of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Are males different? En: Sher L, Merrick J, eds. *Neurobiology of men's mental health*. New York: Nova Science; 2015.
75. Mao AR, Findling RL. Comorbidities in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a practical guide to diagnosis in primary care. *Postgrad Med*. 2014;126(5):42-51.
76. Secnik K, Swensen A, Lage MJ. Comorbidities and costs of adult patients diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(1):93-102.
77. Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2015 Sep 16. pii:S0140-6736(15)00238-X. [Epub ahead of print]
78. van Emmerik-van Oortmerssen K, van de Glind G, Koeter MW, Allsop S, Auriacombe M, Barta C, et al; IASP research group, van den Brink W, Schoevers RA. Psychiatric comorbidity in treatment-seeking substance use disorder patients with and without attention deficit hyperactivity disorder: results of the IASP study. *Addiction*. 2014;109(2):262-72.
79. Goldman LS, Genel M, Bezman RJ, Slanetz PJ. Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents Council on Scientific Affairs, American Medical Association. *JAMA*. 1998;279(14):1100-7.
80. McGough JJ, Smalley SL, McCracken JT, Yang M, Del'Homme M, Lynn DE, et al. Psychiatric comorbidity in adult attention deficit hyperactivity disorder: findings from multiplex families. *Am J Psychiatry*. 2005;162(9):1621-7.
81. Sobanski E, Brüggemann D, Alm B, Kern S, Deschner M, Schubert T, et al. Psychiatric comorbidity and functional impairment in a clinically referred sample of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2007;257(7):371-7.
82. Spencer TJ, Biederman J, Wilens T, Faraone SV. Adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a controversial diagnosis. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 7:59-68.
83. Kooij JJ, Huss M, Asherson P, Akehurst R, Beusterien K, French A, et al. Distinguishing comorbidity and successful management of adult ADHD. *J Atten Disord*. 2012;16(5 Suppl):3S-19S.
84. Schaffer A, McIntosh D, Goldstein BI, Rector NA, McIntyre RS, Beaulieu S, et al; Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force. The CANMAT task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid anxiety disorders. *Ann Clin Psychiatry*. 2012;24(1):6-22.
85. Sobanski E. Psychiatric comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006 Sep;256 Suppl 1:i26-31.
86. Biederman J, Ball SW, Monuteaux MC, Mick E, Spencer TJ, McCreary M, et al. New insights into comorbidity between ADHD and major depression in adolescent and young adult females. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008;47(4):426-34.

87. Tamam L, Karakus G, Ozpoyraz N. Comorbidity of adult attention-deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder: prevalence and clinical correlates. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2008;258(7):385-93.
88. Winokur G, Coryell W, Endicott J, Akiskal H. Further distinctions between manic-depressive illness (bipolar disorder) and primary depressive disorder (unipolar depression). *Am J Psychiatry*. 1993;150(8):1176-81.
89. Nierenberg AA, Miyahara S, Spencer T, Wisniewski SR, Otto MW, Simon N, et al; STEP-DB Investigators. Clinical and diagnostic implications of lifetime attention-deficit/hyperactivity disorder comorbidity in adults with bipolar disorder: data from the first 1000 STEP-BD participants. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1467-73.
90. Asherson P, Young AH, Eich-Höchli D, Moran P, Porsdal V, Dederdt W. Differential diagnosis, comorbidity, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in relation to bipolar disorder or borderline personality disorder in adults. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(8):1657-72.
91. Williams ED, Reimherr FW, Marchant BK, Strong RE, Halls C, Soni P, et al. Personality disorder in ADHD Part I: Assessment of personality disorder in adult ADHD using data from a clinical trial of OROS methylphenidate. *Ann Clin Psychiatry*. 2010;22(2):84-93.
92. Gittelman R, Mannuzza S, Shenker R, Bonagura N. Hyperactive boys almost grown up. I. Psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry*. 1985;42(10):937-47.
93. Helgeland MI, Kjelsberg E, Torgersen S. Continuities between emotional and disruptive behavior disorders in adolescence and personality disorders in adulthood. *Am J Psychiatry*. 2005;162(10):1941-47.
94. Miller TW, Nigg JT, Faraone SV. Axis I and II comorbidity in adults with ADHD. *J Abnorm Psychol*. 2007;116(3):519-28.
95. Jacob CP, Romanos J, Dempfle A, Heine M, Windemuth-Kieselbach C, Kruse A, et al. Comorbidity of adult attention-deficit/hyperactivity disorder with focus on personality traits and related disorders in a tertiary referral center. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2007;257(6):309-17.
96. Seymour KE, Reinblatt SP, Benson L, Carnell S. Overlapping neurobehavioral circuits in ADHD, obesity, and binge eating: evidence from neuroimaging research. *CNS Spectr*. 2015;20(4):401-11.
97. Dowling NA, Cowlshaw S, Jackson AC, Merkouris SS, Francis KL, Christensen DR. Prevalence of psychiatric co-morbidity in treatment-seeking problem gamblers: A systematic review and meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry*. 2015;49(6):519-39.
98. Swendsen J, Conway KP, Degenhardt L, Glantz M, Jin R, Merikangas KR, et al. Mental disorders as risk factors for substance use, abuse and dependence: results from the 10-year follow-up of the National Comorbidity Survey. *Addiction*. 2010;105(6):1117-28.
99. Cassidy CM, Joober R, King S, Malla AK. Childhood symptoms of inattention-hyperactivity predict cannabis use in first episode psychosis. *Schizophr Res*. 2011;132(2-3):171-6.
100. Charach A, Yeung E, Climans T, Lillie E. Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder and future substance use disorders: comparative meta-analyses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(1):9-21.
101. Elkins IJ, McGue M, Iacono WG. Prospective effects of attention-deficit/hyperactivity disorder, conduct disorder, and sex on adolescent substance use and abuse. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(10):1145-52.
102. Lee SS, Humphreys KL, Flory K, Liu R, Glass K. Prospective association of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and substance use and abuse/dependence: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev*. 2011;31(3):328-41.
103. Looby A. Childhood attention deficit hyperactivity disorder and the development of substance use disorders: valid concern or exaggeration? *Addictive Behav*. 2008;33(3):451-63.
104. Wilens TE, Adamson J, Monuteaux MC, Faraone SV, Schillinger M, Westerberg D, et al. Effect of prior stimulant treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder on subsequent risk for cigarette smoking and alcohol and drug use disorders in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(10):916-21.
105. Pingault JB, Côté SM, Galéra C, Genolini C, Falissard B, Vitaro F, et al. Childhood trajectories of inattention, hyperactivity and oppositional behaviors and prediction of substance abuse/dependence: a 15-year longitudinal population-based study. *Mol Psychiatry*. 2013;18(7):806-12.
106. Serra-Pinheiro MA, Coutinho ES, Souza IS, Pinna C, Fortes D, Araújo C, et al. Is ADHD a risk factor independent of conduct disorder for illicit substance use? A meta-analysis and meta-regression investigation. *J Atten Disord*. 2013;17(6):459-69.
107. Huntley Z, Young S. Alcohol and substance use history among ADHD adults: the relationship with persistent and remitting symptoms, personality, employment, and history of service use. *J Atten Disord*. 2014;18(1):82-90.
108. De Alwis D, Agrawal A, Reiersen AM, Constantino JN, Henders A, Martin NG, et al. ADHD symptoms, autistic traits, and substance use and misuse in adult Australian twins. *J Stud Alcohol Drugs*. 2014;75(2):211-21.
109. Lahey BB, Applegate B, McBurnett K, Biederman J, Greenhill L, Hynd GW, et al. DSM-IV field trials for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry*. 1994;151(11):1673-85.
110. Sobanski E, Brüggemann D, Alm B, Kern S, Philipsen A, Schmalzried H, et al. Subtype differences in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) with regard to ADHD-symptoms, psychiatric comorbidity and psychosocial adjustment. *Eur Psychiatry*. 2008;23(2):142-9.
111. Ameringer KJ, Leventhal AM. Associations between attention deficit hyperactivity disorder symptom domains and DSM-IV lifetime substance dependence. *Am J Addict*. 2013;22(1):23-32.
112. Loflin M, Earleywine M, De Leo J, Hobkirk A. Subtypes of attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD) and cannabis use. *Subst Use Misuse*. 2014;49(4):427-34.
113. De Alwis D, Lynskey MT, Reiersen AM, Agrawal A. Attention-deficit/hyperactivity disorder subtypes and substance use and use disorders in NESARC. *Addict Behav*. 2014;39(8):1278-85.
114. Clure C, Brady KT, Saladin ME, Johnson D, Waid R, Rittenbury M. Attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use: symptom pattern and drug choice. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 1999;25(3):441-8.
115. Schubiner H, Tzelepis A, Milberger S, Lockhart N, Kruger M, Kelley BJ, et al. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct disorder among substance abusers. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(4):244-51.
116. Kollins SH, McClernon FJ, Fuemmeler BF. Association between smoking and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in a population-based sample of young adults. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(10):1142-7.
117. Upadhyaya HP, Carpenter MJ. Is attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) symptom severity associated with tobacco use? *Am J Addict*. 2008;17(3):195-8.
118. Biederman J, Wilens TE, Mick E, Faraone SV, Spencer T. Does attention deficit hyperactivity disorder impact the developmental

- course of drug and alcohol abuse and dependence? *Biol Psychiatry*. 1998;44(4):269-73.
119. Shekim WO, Asarnow RF, Hess E, Zaucha K, Wheeler N. A clinical and demographic profile of a sample of adults with attention deficit hyperactivity disorder, residual state. *Compr Psychiatry*. 1990;31(5):416-25.
120. Wilens T, Spencer T, Biederman J. Are attention deficit hyperactivity disorder and psychoactive substance use disorders really related? *Harv Rev Psychiatry*. 1995;3(3):160-2.
121. Daigre C, Roncero C, Rodríguez-Cintas L, Ortega L, Lligoña A, Fuentes S, et al. Adult ADHD screening in alcohol-dependent patients using the Wender-Utah Rating Scale and the adult ADHD Self-Report-Scale. *J Atten Disord*. 2015;19(4):328-34.
122. Johann M, Bobbe G, Laufkötter R, Lange K, Wodarz N. [Attention-deficit hyperactivity disorder and alcohol dependence: a risk constellation]. *Psychiatr Prax*. 2004;31 Suppl 1:S102-4.
123. Krause J, Biermann N, Krause KH. Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Alkoholikern. *Nervenheilkunde*. 2002;21:156-9.
124. Ponce G, Rodríguez-Jiménez R, Pérez JA, Monasor R, Rubio G, Jiménez-Arriero MA, et al. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad y vulnerabilidad al desarrollo de alcoholismo: empleo de la Wender-Utah Rating Scale (WURS) para el diagnóstico retrospectivo de TDAH en la infancia de pacientes alcohólicos. *Actas Esp Psiquiatr*. 2000;28(6):357-66.
125. Roncero C, Ortega L, Pérez-Pazos J, Lligoña A, Abad AC, Gual A, et al. Psychiatric Comorbidity in Treatment-Seeking Alcohol Dependence Patients With and Without ADHD. *J Atten Disord*. 2015 Aug 12. pii:1087054715598841. [Epub ahead of print]
126. Brinkman WB, Epstein JN, Auinger P, Tamm L, Froehlich TE. Association of attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct disorder with early tobacco and alcohol use. *Drug Alcohol Depend*. 2015;147:183-9.
127. Sringeri SK, Rajkumar RP, Muralidharan K, Chandrashekar CR, Benegal V. The association between attention-deficit/hyperactivity disorder and early-onset alcohol dependence: A retrospective study. *Indian J Psychiatry*. 2008;50(4):262-5.
128. Zaman T, Malowney M, Knight J, Boyd JW. Co-Occurrence of Substance-Related and Other Mental Health Disorders Among Adolescent Cannabis Users. *J Addict Med*. 2015;9(4):317-21.
129. Fergusson DM, Boden JM. Cannabis use and adult ADHD symptoms. *Drug Alcohol Depend*. 2008;95(1-2):90-6.
130. Graham NA, DuPont RL, Gold MS. Symptoms of ADHD or marijuana use? *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):973; author reply 973-4.
131. Harvey MA, Sellman JD, Porter RJ, Frampton CM. The relationship between non-acute adolescent cannabis use and cognition. *Drug Alcohol Rev*. 2007;26(3):309-19.
132. Crean RD, Crane NA, Mason BJ. An evidence based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions. *J Addict Med*. 2011;5(1):1-8.
133. Tims FM, Dennis ML, Hamilton N, J Buchan B, Diamond G, Funk R, et al. Characteristics and problems of 600 adolescent cannabis abusers in outpatient treatment. *Addiction*. 2002;97 Suppl 1:46-57.
134. Tamm L, Epstein JN, Lisdahl KM, Molina B, Tapert S, Hinshaw SP, et al; MTA Neuroimaging Group. Impact of ADHD and cannabis use on executive functioning in young adults. *Drug Alcohol Depend*. 2013;133(2):607-14.
135. Rasmussen J, Casey BJ, van Erp TG, Tamm L, Epstein JN, Buss C, et al; MTA Neuroimaging Group. ADHD and cannabis use in young adults examined using fMRI of a Go/NoGo task. *Brain Imaging Behav*. 2015 Oct 21. [Epub ahead of print]
136. Galéra C, Pingault JB, Fombonne E, Michel G, Lagarde E, Bouvard MP, et al. Attention problems in childhood and adult substance use. *J Pediatr*. 2013;163(6):1677-83.
137. Daigre C, Roncero C, Grau-López L, Martínez-Luna N, Prat G, Valero S, et al. Attention deficit hyperactivity disorder in cocaine-dependent adults: a psychiatric comorbidity analysis. *Am J Addict*. 2013;22(5):466-73.
138. Carroll KM, Rounsaville BJ. History and significance of childhood attention deficit disorder in treatment-seeking cocaine abusers. *Compr Psychiatry*. 1993;34(2):75-82.
139. Levin FR, Evans SM, Kleber HD. Prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder among cocaine abusers seeking treatment. *Drug Alcohol Depend*. 1998;52(1):15-25.
140. Pérez de Los Cobos J, Siñol N, Puerta C, Cantillano V, López Zurita C, Trujols J. Features and prevalence of patients with probable adult attention deficit hyperactivity disorder who request treatment for cocaine use disorders. *Psychiatry Research*. 2011;185(1-2):205-10.
141. Ros Soler A, Valoria Martínez A, Nieto Munuera J. Consumo de cocaína y otros psicoestimulantes: su relación con el síndrome de hiperactividad infantil. *Actas Esp Psiquiatr*. 2004;32(6):346-52.
142. Dunne EM, Hearn LE, Rose JJ, Latimer WW. ADHD as a risk factor for early onset and heightened adult problem severity of illicit substance use: an accelerated gateway model. *Addict Behav*. 2014;39(12):1755-8.
143. Milberger S, Biederman J, Faraone SV, Chen L, Jones J. ADHD is associated with early initiation of cigarette smoking in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(1):37-44.
144. Wilens TE, Upadhyaya HP. Impact of substance use disorder on ADHD and its treatment. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(8):e20.
145. Wilens TE, Vitulano M, Upadhyaya H, Adamson J, Sawtelle R, Utzinger L, et al. Cigarette smoking associated with attention deficit hyperactivity disorder. *J Pediatr*. 2008;153(3):414-9.
146. Pomerleau OF, Downey KK, Stelson FW, Pomerleau CS. Cigarette smoking in adult patients diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder. *J Subst Abuse*. 1995;7(3):373-8.
147. Biederman J, Monuteaux MC, Mick E, Wilens TE, Fontanella JA, Poetzi KM, et al. Is cigarette smoking a gateway to alcohol and illicit drug use disorders? A study of youths with and without attention deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2006;59(3):258-64.
148. Palmer RH, Young SE, Hopfer CJ, Corley RP, Stallings MC, Crowley TJ, et al. Developmental epidemiology of drug use and abuse in adolescence and young adulthood: evidence of generalized risk. *Drug Alcohol Depend*. 2009;102(1-3):78-87.
149. Davids E, von Büna U, Specka M, Fischer B, Scherbaum N, Gaspar M. History of attention-deficit hyperactivity disorder symptoms and opioid dependence: a controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29(2):291-6.
150. Eyre SL, Rounsaville BJ, Kleber HD. History of childhood hyperactivity in a clinic population of opiate addicts. *J Nerv Ment Dis*. 1982;170(9):522-9.
151. King VL, Brooner RK, Kidorf MS, Stoller KB, Mirsky AF. Attention deficit hyperactivity disorder and treatment outcome in opioid abusers entering treatment. *J Nerv Ment Dis*. 1999;187(8):487-95.
152. Peles E, Schreiber S, Sutzman A, Adelson M. Attention deficit hyperactivity disorder and obsessive-compulsive disorder among

former heroin addicts currently in methadone maintenance treatment. *Psychopathology*. 2012;45(5):327-33.

153. Kolpe M, Carlson GA. Influence of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms on methadone treatment outcome. *Am J Addict*. 2007;16(1):46-8.

154. Bihar Muld B, Jokinen J, Bölte S, Hirvikoski T. Attention deficit/hyperactivity disorders with co-existing substance use disorder is characterized by early antisocial behaviour and poor cognitive skills. *BMC Psychiatry*. 2013 Dec 13;13:336.

155. Arias AJ, Gelernter J, Chan G, Weiss RD, Brady KT, Farrer L, et al. Correlates of co-occurring ADHD in drug-dependent subjects: prevalence and features of substance dependence and psychiatric disorders. *Addict Behav*. 2008;33(9):1199-207.

156. Wilens TE, Biederman J, Millstein R, Wozniak J, Haesy AL, Spencer TJ. Risk for substance use disorders in youths with child- and adolescent-onset bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38(6):680-5.

157. Wilens TE, Kwon A, Tanguay S, Chase R, Moore H, Faraone SV, et al. Characteristics of adults with attention deficit hyperactivity disorder plus substance use disorder: the role of psychiatric comorbidity. *Am J Addict*. 2005;14(4):319-27.

158. Kollins SH. ADHD, substance use disorders, and psychostimulant treatment: current literature and treatment guidelines. *J Atten Disord*. 2008;12(2):115-25.

159. Molina BSG, Pelham WE. Attention-deficit/hyperactivity disorder and risk of substance use disorder: developmental considerations, potential pathways, and opportunities for research. *Annu Rev Clin Psychol*. 2014;10:607-39.

160. Sullivan MA, Rudnik-Levin F. Attention deficit/hyperactivity disorder and substance abuse. Diagnostic and therapeutic considerations. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;931:251-70.

161. Wilens TE, Morrison NR. The intersection of attention-deficit/hyperactivity disorder and substance abuse. *Curr Opin Psychiatry*. 2011;24(4):280-5.

162. Bush G. Cingulate, frontal, and parietal cortical dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2011;69(12):1160-7.

163. Volkow ND, Wang GJ, Kollins SH, Wigal TL, Newcorn JH, Telang F, et al. Evaluating dopamine reward pathway in ADHD: clinical implications. *JAMA*. 2009;302(10):1084-91.

164. Johansen EB, Killeen PR, Russell VA, Tripp G, Wickens JR, Tanock R, et al. Origins of altered reinforcement effects in ADHD. *Behav Brain Funct*. 2009 Feb 18;5:7.

165. Stark R, Bauer E, Merz CJ, Zimmermann M, Reuter M, Plichta MM, et al. ADHD related behaviors are associated with brain activation in the reward system. *Neuropsychologia*. 2011;49(3):426-34.

166. Volkow ND, Wang GJ, Tomasi D, Kollins SH, Wigal TL, Newcorn JH, et al. Methylphenidate-elicited dopamine increases in ventral striatum are associated with long-term symptom improvement in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *J Neurosci*. 2012;32(3):841-9.

167. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(1):217-38.

168. Bhatara V, Loudenberg R, Ellis R. Association of attention deficit hyperactivity disorder and gestational alcohol exposure: an exploratory study. *J Atten Disord*. 2006;9(3):515-22.

169. Knopik VS, Marceau K, Bidwell LC, Palmer RH, Smith TF, Todorov V, et al. Smoking during pregnancy and ADHD risk: A genetically in-

formed, multiple-rater approach. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr*. 2016 Jan 22. [Epub ahead of print]

170. Linnet KM, Dalsgaard S, Obel C, Wisborg K, Henriksen TB, Rodriguez A, et al. Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *Am J Psychiatry*. 2003;160(6):1028-40.

171. Button TMM, Maughan B, McGuffin P. The relationship of maternal smoking to psychological problems in the offspring. *Early Hum Dev*. 2007;83(11):727-32.

172. Thapar A, Rice F, Hay D, Boivin J, Langley K, van den Bree M, et al. Prenatal smoking might not cause attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence from a novel design. *Biol Psychiatry*. 2009;66(8):722-7.

173. Sharp SJ, McQuillin A, Marks M, Hunt SP, Stanford SC, Lydall GJ, et al. Genetic association of the tachykinin receptor 1 TACR1 gene in bipolar disorder, attention deficit hyperactivity disorder, and the alcohol dependence syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2014;165B(4):373-80.

174. Skoglund C, Chen Q, Franck J, Lichtenstein P, Larsson H. Attention-deficit/hyperactivity disorder and risk for substance use disorders in relatives. *Biol Psychiatry*. 2015;77(10):880-6.

175. Banaschewski T, Becker K, Scherag S, Franke B, Coghill D. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2010;19(3):237-57.

176. Franke B, Neale BM, Faraone SV. Genome-wide association studies in ADHD. *Hum Genet*. 2009;126(1):13-50.

177. Fleming CB, Catalano RF, Haggerty KP, Abbott RD. Relationships between level and change in family, school, and peer factors during two periods of adolescence and problem behavior at age 19. *J Youth Adolesc*. 2010;39(6):670-82.

178. van den Bree MB, Pickworth WB. Risk factors predicting changes in marijuana involvement in teenagers. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(3):311-9.

179. Wilson JJ. ADHD and substance use disorders: developmental aspects and the impact of stimulant treatment. *Am J Addict*. 2007;16 Suppl 1:5-11; quiz 12-3.

180. Katusic SK, Barbaresi WJ, Colligan RC, Weaver AL, Leibson CL, Jacobsen SJ. Psychostimulant treatment and risk for substance abuse among young adults with a history of attention-deficit/hyperactivity disorder: a population-based, birth cohort study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005;15(5):764-76.

181. Molina BSG, Pelham WE, Gnagy EM, Thompson AL, Marshal MP. Attention-deficit/hyperactivity disorder risk for heavy drinking and alcohol use disorder is age specific. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007;31(4):643-54.

182. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. Young adult follow-up of hyperactive children: antisocial activities and drug use. *J Child Psychol Psychiatry*. 2004;45(2):195-211.

183. Flory K, Lynam DR. The relationship between attention deficit hyperactivity disorder and substance abuse: what role does conduct disorder play? *Clin Child Fam Psychol Rev*. 2003;6(1):1-16.

184. Biederman J, Wilens T, Mick E, Faraone SV, Weber W, Curtis S, et al. Is ADHD a risk factor for psychoactive substance use disorders? Findings from a four-year prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(1):21-9.

185. Antshel KM, Hargrave TM, Simonescu M, Kaul P, Hendricks K, Faraone SV. Advances in understanding and treating ADHD. *BMC Med*. 2011;9:72.

186. Miller CJ, Flory JD, Miller SR, Harty SC, Newcorn JH, Halperin JM. Childhood ADHD and the emergence of personality disorders in adolescence: A prospective follow-up study. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(9):1477-84.
187. Wilens TE. Attention-deficit/hyperactivity disorder and the substance use disorders: the nature of the relationship, subtypes at risk, and treatment issues. *Psychiatr Clin North Am*. 2004;27(2):283-301.
188. Wilens TE, Biederman J. Alcohol, drugs, and attention-deficit/hyperactivity disorder: a model for the study of addictions in youth. *J Psychopharmacol*. 2006;20(4):580-8.
189. Ballon N, Brunault P, Cortese S. Sensation seeking and cocaine dependence in adults with reported childhood ADHD. *J Atten Disord*. 2015;19(4):335-42.
190. Miguel CS, Martins PA, Moleda N, Klein M, Chaim-Avancini T, Gobbo MA, et al. Cognition and impulsivity in adults with attention deficit hyperactivity disorder with and without cocaine and/or crack dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2016;160:97-104.
191. Compton WM, Thomas YF, Stinson FS, Grant BF. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV drug abuse and dependence in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(5):566-76.
192. Chambers RA, Taylor JR, Potenza MN. Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: a critical period of addiction vulnerability. *Am J Psychiatry*. 2003;160(6):1041-52.
193. Potenza MN, Sofuoglu M, Carroll KM, Rounsaville BJ. Neuroscience of behavioral and pharmacological treatments for addictions. *Neuron*. 2011;69(4):695-712.
194. Crunelle CL, Veltman DJ, van Emmerik-van Oortmerssen K, Booij J, van den Brink W. Impulsivity in adult ADHD patients with and without cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2013;129(1-2):18-24.
195. Rodríguez-Jiménez R, Cubillo A, Jiménez-Arriero MA, Ponce G, Aragüés-Figuero M, Palomo T. Disfunciones ejecutivas en adultos con trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Rev Neurol*. 2006;43(11):678-84.
196. Seidman LJ. Neuropsychological functioning in people with ADHD across the lifespan. *Clin Psychol Rev*. 2006;26(4):466-85.
197. Seidman LJ, Biederman J, Weber W, Hatch M, Faraone SV. Neuropsychological function in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 1998;44(4):260-8.
198. Biederman J, Monuteaux MC, Doyle AE, Seidman LJ, Wilens TE, Ferrero F, et al. Impact of executive function deficits and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on academic outcomes in children. *J Consult Clin Psychol*. 2004;72(5):757-66.
199. Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of substance use disorders: reconsideration and recent applications. *Harv Rev Psychiatry*. 1997;4(5):231-44.
200. Mariani JJ, Khantzian EJ, Levin FR. The self-medication hypothesis and psychostimulant treatment of cocaine dependence: an update. *Am J Addict*. 2014;23(2):189-93.
201. Silva N, Szobot CM, Shih MC, Hoexter MQ, Anselmi CE, Pechansky F, et al. Searching for a neurobiological basis for self-medication theory in ADHD comorbid with substance use disorders: an in vivo study of dopamine transporters using (99m)Tc-TRODAT-1 SPECT. *Clin Nuclear Med*. 2014;39(2):e129-34.
202. Griswold KS, Aronoff H, Kernan JB, Kahn LS. Adolescent substance use and abuse: recognition and management. *Am Fam Physician*. 2008;77(3):331-6.
203. Rezvani AH, Levin ED. Cognitive effects of nicotine. *Biol Psychiatry*. 2001;49(3):258-67.
204. Barkley RA, Brown TE. Unrecognized attention-deficit/hyperactivity disorder in adults presenting with other psychiatric disorders. *CNS Spectr*. 2008;13(11):977-84.
205. Mannuzza S, Klein RG, Klein DF, Bessler A, ShROUT P. Accuracy of adult recall of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 2002;159(11):1882-8.
206. Miller CJ, Newcorn JH, Halperin JM. Fading memories: retrospective recall inaccuracies in ADHD. *J Atten Disord*. 2010;14(1):7-14.
207. McGee R, Share DL. Attention deficit disorder /hyperactivity and academic failure: which comes first and what should be treated? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1988;27(3):318-25.
208. Willcutt EG, Pennington BF. Comorbidity of reading disability and attention deficit /hyperactivity disorder: differences by gender and subtype. *J Learn Disabil*. 2000;33(2):179-91.
209. Biederman J, Mick E, Faraone SV. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry*. 2000;157(5):816-8.
210. Sandra Kooij JJ, Marije Boonstra A, Swinkels SH, Bekker EM, de Noord I, Buitelaar JK. Reliability, validity, and utility of instruments for self-report and informant report concerning symptoms of ADHD in adult patients. *J Atten Disord*. 2008;11(4):445-58.
211. Breda V, Rovaris DL, Vitola ES, Mota NR, Blaya-Rocha P, Salgado CA, et al. Does collateral retrospective information about childhood attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms assist in the diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults? Findings from a large clinical sample. *Aust NZ J Psychiatry*. 2015 Oct 12. pii: 0004867415609421. [Epub ahead of print]
212. Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA). Canadian ADHD Practice Guidelines, 3rd ed. Toronto: CADDRA; 2011.
213. Bukstein O. Substance abuse in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Medscape J Med*. 2008;10(1):24.
214. Brown TE. ADHD comorbidities: handbook for ADHD complications in children and adults. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2009.
215. Mariani JJ, Levin FR. Treatment strategies for co-occurring ADHD and substance use disorders. *Am J Addict*. 2007;16 Suppl 1:45-56; quiz 55-6.
216. Ramos-Quiroga JA, Chalita PJ, Vidal R, Bosch R, Palomar G, Prats L, et al. Diagnóstico y tratamiento del trastorno por déficit de atención/hiperactividad en adultos. *Rev Neurol*. 2012;54 Suppl 1:S105-15.
217. National Collaborating Centre for Mental Health. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. The NICE Guideline on diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. National Clinical Practice Guideline Number 72. London: Alden Press; 2009.
218. Epstein J, Johnson D, Conners K. Conners Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV. Toronto: Multi-Health Systems; 1999.
219. Ramos-Quiroga JA, Bosch R, Richarte V, Valero S, Gómez-Barros N, Nogueira M, et al. Validez de criterio y concurrente de la versión española de la Conners Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2012;5(4):229-35.
220. Kooij SJ. Adult ADHD. Diagnostic assessment and treatment. Amsterdam: Pearson Assessment & Information; 2010.

221. Barkley RA, Murphy KR. Attention-deficit hyperactivity disorder: a clinical workbook. 3rd ed. New York: Guilford Press; 2006.
222. Hasin DS, Trautman KD, Miele GM, Samet S, Smith M, Endicott J. Psychiatry Research Interview for Substance and Mental Disorders (PRISM): reliability for substance abusers. *Am J Psychiatry*. 1996;153(9):1195-201.
223. Serrano D, Pérez G, Astals M, Martín-Santos R, Castillo C, Torrens M. Validación de la versión española de la psychiatric research interview for substance and mental disorders (PRISM). *Trastornos Adictivos*. 2001;3(4):293.
224. Ramos-Quiroga JA, Díaz-Digón L, Comín M, Bosch R, Palomar G, Chalita JP, et al. Criteria and concurrent validity of adult ADHD section of the Psychiatry Research Interview for Substance and Mental Disorders. *J Atten Disord*. 2015;19(12):999-1006.
225. Brod M, Johnston J, Able S, Swindle R. Validation of the adult attention-deficit/hyperactivity disorder quality-of-life scale (Aa-QoL): a disease-specific quality-of-life measure. *Qual Life Res*. 2006;15(1):117-29.
226. Brod M, Adler LA, Lipsius S, Tanaka Y, Heinloth AN, Upadhyaya H. Validation of the adult attention-deficit/hyperactivity disorder quality-of-life scale in European patients: comparison with patients from the USA. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2015;7(2):141-50.
227. Kessler RC, Adler L, Ames M, Demler O, Faraone S, Hiripi E, et al. The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population. *Psychol Med*. 2005;35(2):245-56.
228. Ramos-Quiroga JA, Daigre C, Valero S, Bosch R, Gómez-Barrós N, Nogueira M, et al. Validación al español de la escala de cribado del trastorno por déficit de atención/hiperactividad en adultos (ASRS v. 1.1): una nueva estrategia de puntuación. *Rev Neurol*. 2009;48(9):449-52.
229. Pedrero EJ, Puerta C. El ASRS v1.1 como instrumento de cribado del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en adultos tratados por conductas adictivas: propiedades psicométricas y prevalencia estimada. *Adicciones*. 2007;19:393-98.
230. van de Glind G, van den Brink W, Koeter MW, Carpentier PJ, van Emmerik-van Oortmerssen K, Kaye S, et al; IASP Research Group, Levin FR. Validity of the Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) as a screener for adult ADHD in treatment seeking substance use disorder patients. *Drug Alcohol Depend*. 2013;132(3):587-96.
231. DuPaul G, Power T, Anastopoulos A. ADHD rating scales, IV: checklists, norms, and clinical interpretation. New York: Guilford Press; 1998.
232. Bosch R, Ramos-Quiroga JA, Nogueira M, et al. Spanish validation of the Adult ADHD Rating Scale: relevance of subtypes. Program and abstracts of the American Psychiatry Association 162nd annual meeting. San Francisco, mayo de 2009.
233. Bosch R, Ramos-Quiroga JA, Valero S. Validación de la versión española de la CAARS en una muestra clínica de adultos con trastorno por déficit de atención con hiperactividad: validez interna y fiabilidad interna. Presentado en el XI Congreso Nacional de Psiquiatría, Santiago de Compostela, 2008.
234. Taylor A, Deb S, Unwin G. Scales for the identification of adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a systematic review. *Research in Developmental Disabilities*. 2011;32(3):924-38.
235. Harrison AG, Nay S, Armstrong IT. Diagnostic Accuracy of the Conners' Adults ADHD Rating Scale in a postsecondary population. *J Atten Disord*. 2016 Jan 21. pii: 1087054715625299. [Epub ahead of print].
236. Smyth AC, Meier ST. Evaluating the Psychometric Properties of the Conners Adult ADHD Rating Scales. *J Atten Disord*. 2016 Feb 2. pii: 1087054715624230. [Epub ahead of print]
237. Ward MF, Wender PH, Reimherr FW. The Wender UTAH Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 1993;150(6):885-90.
238. Rodríguez-Jiménez R, Ponce G, Monasor R, Jiménez-Giménez M, Pérez-Rojo JA, Rubio G, et al. Validación en población española de la Wender-Utah Rating Scale para la evaluación retrospectiva en adultos de trastorno por déficit de atención e hiperactividad en la infancia. *Rev Neurol*. 2001;33(2):138-44.
239. Dakwar E, Mahony A, Pavlicova M, Glass A, Brooks D, Mariani JJ, et al. The utility of attention-deficit/hyperactivity disorder screening instruments in individuals seeking treatment for substance use disorders. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(11):e1372-8.
240. Kooij SJ, Bejerot S, Blackwell A, Caci H, Casas-Brugué M, Carpentier PJ, et al. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry*. 2010;10:67.
241. Pettersson R, Söderström S, Nilsson KW. Diagnosing ADHD in adults: An examination of the discriminative validity of neuropsychological tests and diagnostic assessment instruments. *J Atten Disord*. 2015 Dec 17. pii:1087054715618788. [Epub ahead of print]
242. The Royal Australasian College of Physicians. Draft Australian Guidelines on Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). Disponible en: <https://members.racp.edu.au/index.cfm?objectid=23B-63BBC-C094-B02C-9FB5464431B2687F>
243. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; Steering Committee on Quality Improvement and Management, Wolraich M, Brown L, Brown RT, DuPaul G, Earls M, et al. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*. 2011;128(5):1007-22.
244. Doshi JA, Hodgkins P, Kahle J, Sikirica V, Cangelosi MJ, Setyawan J, et al. Economic impact of childhood and adult attention-deficit/hyperactivity disorder in the United States. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(10):990-1002.
245. Le HH, Hodgkins P, Postma MJ, Kahle J, Sikirica V, Setyawan J, et al. Economic impact of childhood/adolescent ADHD in a European setting: the Netherlands as a reference case. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2014;23(7):587-98.
246. Faraone SV, Glatt SJ. A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/hyperactivity disorder using meta-analysis of effect sizes. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(6):754-63.
247. Murphy K. Psychosocial treatments for ADHD in teens and adults: A practice-friendly review. *J Clin Psychol*. 2005;61(5):607-19.
248. Keith JR, Rapgay L, Theodore D, Schwartz JM, Ross JL. An assessment of an automated EEG biofeedback system for attention deficits in substance use disorders in residential treatment setting. *Psychol Addict Behav*. 2015;29(1):17-25.
249. Zaso MJ, Park A, Antshel KM. Treatments for Adolescents With Comorbid ADHD and Substance Use Disorder: A Systematic Review. *J Atten Disord*. 2015 Feb 5. pii: 1087054715569280. [Epub ahead of print]
250. Sonuga-Barke EJS, Brandeis D, Cortese S, Daley D, Ferrin M, Holtmann M, et al. Nonpharmacological interventions for ADHD: Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *Am J Psychiatry*. 2013;170(3):275-89.
251. Ni XQ, Zhang JY, Han XM, Yin DQ. [A Meta-analysis on Acupuncture Treatment of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder]. *Zhen Ci Yan Jiu*. 2015;40(4):319-25.

252. Ramsay JR, Rostain AL. Psychosocial treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: current evidence and future directions. *Prof Psychol Res Pr*. 2007;4:338-46.
253. Philipsen A, Jans T, Graf E, Matthies S, Borel P, Colla M, et al; Comparison of Methylphenidate and Psychotherapy in Adult ADHD Study (COMPAS) Consortium. Effects of groups psychotherapy, individual counseling, methylphenidate, and placebo in the treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(12):1199-210.
254. Safren SA. Cognitive-behavioral approaches to ADHD treatment in adulthood. *J Clin Psychiatry*. 2006;67 Suppl 8:46-50.
255. Torgersen T, Gjervan B, Rasmussen K. Treatment of adult ADHD: Is current knowledge useful to clinicians? *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008;4(1):177-86.
256. Weiss MD, Gadow K, Wasdell MB. Effectiveness outcomes in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006;67 Suppl 8:38-45.
257. Dittner AJ, Rimes KA, Russel AJ, Chalder T. Protocol for a proof of concept randomized controlled trial of cognitive-behavioural therapy for adult ADHD as a supplement to treatment as usual, compared with treatment as usual alone. *BMC Psychiatry*. 2014;14:248.
258. Fleming AP, McMahon RJ, Moran LR, Peterson AP, Dreessen A. Pilot randomized controlled trial of dialectical behavior therapy group skills training for ADHD among college students. *J Atten Disord*. 2014;19(3):260-71.
259. Chiesa A, Serratti A. Are mindfulness-based interventions effective for substance use disorders? A systematic review of the evidence. *Subst Use Misuse*. 2014;49(5):492-512.
260. Mitchell JT, Zylowska L, Kollins SH. Mindfulness Meditation Training for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Adulthood: Current Empirical Support, Treatment Overview, and Future Directions. *Cogn Behav Pract*. 2015;22(2):172-91.
261. Janssen L, Kan CC, Carpentier PJ, Sizoo B, Hepark S, Grutters J, et al. Mindfulness based cognitive therapy versus treatment as usual in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *BMC Psychiatry*. 2015 Sep 15;15:216.
262. Hirvikoski T, Waaler E, Lindström T, Bölte S, Jokinen J. Cognitive behavior therapy-based psychoeducational groups for adults with ADHD and their significant others (PEGASUS): an open clinical feasibility trial. *Atten Def Hyperact Disord*. 2015;7(1):89-99.
263. García Ron A, Serrano Grasa R, Blanco Lago R, Huete Hernani B, Pérez Martínez DA. Estudio piloto de la eficacia de empoderar a pacientes mediante coaching como tratamiento asociado en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Neurologia*. 2016;31(2):83-8.
264. Murphy K, Ratey N, Maynard S, Sussman S, Wright SD. Coaching for ADHD. *J Atten Disord*. 2010;13(5):546-52.
265. Ramsay JR. Current status of cognitive-behavioral therapy as a psychosocial treatment for adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2007;9(5):427-33.
266. Safren SA, Sprich S, Mimiaga MJ, Surman C, Knouse L, Groves M, et al. Cognitive behavioral therapy vs relaxation with educational support for medication-treated adults with ADHD and persistent symptoms: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304(8):875-80.
267. Emilsson B, Gudjonsson G, Sigurdsson JF, Baldursson G, Einarsson E, Olafsdottir H, et al. Cognitive behavior therapy in medication-treated adults with ADHD and persistent symptoms: A randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*. 2011 Jul 25;11:116.
268. Vidal R, Castell J, Richarte V, Palomar G, Garcia M, Nicolau R, et al. Group therapy for adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015;54(4):275-82.
269. Weiss M, Murray C, Wasdell M, Greenfield B, Giles L, Hechtman L. A randomized controlled trial of CBT therapy for adults with ADHD with and without medication. *BMC Psychiatry*. 2012 Apr 5;12:30.
270. Vidal-Estrada R, Bosch-Munso R, Nogueira-Morais M, Casas-Brugue M, Ramos-Quíroga JA. Tratamiento psicológico del trastorno por déficit de atención con hiperactividad en adultos: revisión sistemática. *Actas Esp Psiquiatr*. 2012;40(3):147-54.
271. van Emmerik-van Oortmerssen K, Vedel E, Koeter MW, de Bruijn K, Dekker JJ, van den Brink W, et al. Investigating the efficacy of integrated cognitive behavioral therapy for adult treatment seeking substance use disorder patients with comorbid ADHD: study protocol of a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*. 2013 May 10;13:132.
272. van Emmerik-van Oortmerssen K, Vedel E, van den Brink W, Schoevers RA. Integrated cognitive behavioral therapy for patients with substance use disorder and comorbid ADHD: two case presentations. *Addict Behav*. 2015 Jun;45:214-7.
273. Strohl MP. Bradley's Benzedrine studies on children with behavioral disorders. Strohl. Bradley's Benzedrine studies on children with behavioral disorders. *Yale J Biol Med*. 2011;84(1):27-33.
274. Bukstein OG. Clinical practice guidelines for attention-deficit/hyperactivity disorder: a review. *Postgrad Med*. 2010;122(5):69-77.
275. Barrett WW, Clark LD, Ellsworth RB, Holland W, Thurman AC. Studies of the behavioral effects of ritalin. *Dis Nerv Syst*. 1956;17(10):317-21.
276. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Gatley SJ, Logan J, Ding YS, et al. Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. *Am J Psychiatry*. 1998;155(10):1325-31.
277. Stahl SM. Mechanism of action of stimulants in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(1):12-3.
278. Childress AC. A critical appraisal of atomoxetine in the management of ADHD. *Ther Clin Risk Manag*. 2015 Dec 23;12:27-39.
279. Garnock-Jones KP, Keating GM. Atomoxetine: a review of its use in attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatr Drugs*. 2009;11(3):203-26.
280. Michelson D, Adler L, Spencer T, Reimherr FW, West SA, Allen AJ, et al. Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. *Biol Psychiatry*. 2003;53(2):112-20.
281. Zerbe RL, Rowe H, Enas GG, Wong D, Farid N, Lemberger L. Clinical pharmacology of tomoxetine, a potential antidepressant. *J Pharmacol Exp Ther*. 1985;232(1):139-43.
282. Martínez-Raga J, Knecht C, de Alvaro R. Profile of guanfacine extended release and its potential in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015 May 28;11:1359-70.
283. Arnsten AF. The use of  $\alpha$ 2A adrenergic agonists for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Rev Neurother*. 2010;10(10):1595-605.
284. Ray R, Rukstalis M, Jepson C, Strasser A, Patterson F, Lynch K, et al. Effects of atomoxetine on subjective and neurocognitive symptoms of nicotine abstinence. *J Psychopharmacol*. 2009;23(2):168-76.
285. Walsh SL, Middleton LS, Wong CJ, Nuzzo PA, Campbell CL, Rush CR, et al. Atomoxetine does not alter cocaine use in cocaine

dependent individuals: double blind randomized trial. *Drug Alcohol Depend.* 2013;130(1-3):150-7.

286. Hurt RD, Ebbert JO, Croghan IT, Schroeder DR, Sood A, Hays JT. Methylphenidate for treating tobacco dependence in non-attention deficit hyperactivity disorder smokers: a pilot randomized placebo-controlled trial. *J Neg Results Biomed.* 2011 Jan 28;10:1.

287. Dürsteler-MacFarland KM, Farronato NS, Strasser J, Boss J, Kuntze MF, Petitjean SA, et al. A randomized, controlled, pilot trial of methylphenidate and cognitive-behavioral group therapy for cocaine dependence in heroin prescription. *J Clin Psychopharmacol.* 2013;33(1):104-8.

288. Miles SW, Sheridan J, Russell B, Kydd R, Wheeler A, Walters C, et al. Extended-release methylphenidate for treatment of amphetamine/methamphetamine dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Addiction.* 2013;108(7):1279-86.

289. Ling W, Chang L, Hillhouse M, Ang A, Striebel J, Jenkins J, et al. Sustained-release methylphenidate in a randomized trial of treatment of methamphetamine use disorder. *Addiction.* 2014;109(9):1489-1500.

290. Rezaei F, Emami M, Zahed S, Morabbi MJ, Farahzadi M, Akhondzadeh S. Sustained-release methylphenidate in methamphetamine dependence treatment: a double-blind and placebo-controlled trial. *Daru.* 2015 Jan 15;23:2.

291. Grabowski J, Rhoades H, Schmitz J, Stotts A, Daruzska LA, Cresson D, et al. Dextroamphetamine for cocaine-dependence treatment: a double-blind randomized clinical trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2001;21(5):522-6.

292. Longo M, Wickes W, Smout M, Harrison S, Cahill S, White JM. Randomized controlled trial of dexamphetamine maintenance for the treatment of methamphetamine dependence. *Addiction.* 2010;105(1):146-54.

293. Mooney ME, Herin DV, Schmitz JM, Moukaddam N, Green CE, Grabowski J. Effects of oral methamphetamine on cocaine use: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend.* 2009;101(1-2):34-41.

294. Mooney ME, Herin DV, Specker S, Babb D, Levin FR, Grabowski J. Pilot study of the effects of lisdexamfetamine on cocaine use: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend.* 2015;153:94-103.

295. Castells X, Casas M, Pérez-Mañá C, Roncero C, Vidal X, Capellà D. Efficacy of psychostimulant drugs for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Feb 17;(2):CD007380.

296. Schubiner H, Tzelepis A, Isaacson JH, Warbasse LH 3rd, Zacharek M, Musial J. The dual diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder and substance abuse: case reports and literature review. *J Clin Psychiatry.* 1995;56(4):146-50.

297. Imbert B, Labrune N, Lancon C, Simon N. Use of extended-release methylphenidate (concerta) in treatment of cocaine dependence in a patient presenting with attention deficit hyperactivity disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2014;26(3):E49-50.

298. Castaneda R, Sussman N, Levy R, Trujillo M. A Treatment Algorithm for Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Cocaine-Dependent Adults: A One-Year Private Practice Study with Long-Acting Stimulants, Fluoxetine, and Bupropion. *Subst Abus.* 1999;20(1):59-71.

299. Levin FR, Evans SM, McDowell DM, Kleber HD. Methylphenidate treatment for cocaine abusers with adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot study. *J Clin Psychiatry.* 1998;59(6):300-5.

300. Somoza EC, Winhusen TM, Bridge TP, Rotrosen JP, Vanderburg DG, Harrer JM, et al. An open-label pilot study of methylphenidate in the treatment of cocaine dependent patients with adult attention

deficit/hyperactivity disorder. *J Addict Dis.* 2004;23(1):77-92.

301. Riggs PD, Winhusen T, Davies RD, Leimberger JD, Mikulich-Gilbertson S, Klein C, et al. Randomized controlled trial of osmotic-release methylphenidate with cognitive-behavioral therapy in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011;50(9):903-14.

302. Szobot CM, Rohde LA, Katz B, Ruaro P, Schaefer T, Walcher M, et al. A randomized crossover clinical study showing that methylphenidate-SODAS improves attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in adolescents with substance use disorder. *Braz J Med Biol Res.* 2008;41(3):250-7.

303. Carpentier PJ, de Jong CA, Dijkstra BA, Verbrugge CA, Krabbe PF. A controlled trial of methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders. *Addiction.* 2005;100(12):1868-74.

304. Konstenius M, Jayaram-Lindström N, Beck O, Franck J. Sustained release methylphenidate for the treatment of ADHD in amphetamine-abusers: a pilot study. *Drug Alcohol Depend.* 2010;108(1-2):130-3.

305. Konstenius M, Jayaram-Lindström N, Guterstam J, Beck O, Philips B, Franck J. Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder and drug relapse in criminal offenders with substance dependence: a 24-week randomized placebo-controlled trial. *Addiction.* 2014;109(3):440-9.

306. Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, Kalbag AS, Garawi F, Nunes EV. Treatment of methadone-maintained patients with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate, bupropion and placebo. *Drug Alcohol Depend.* 2006;81(2):137-48.

307. Levin, FR, Evans, SM, Brooks, DJ, Garawi, F. Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate and placebo. *Drug Alcohol Depend.* 2007;87(1):20-9.

308. Schubiner H, Saules KK, Arfken CL, Johanson CE, Schuster CR, Lockhart N, et al. Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2002;10(3):286-94.

309. Winhusen TM, Somoza EC, Brigham GS, Liu DS, Green CA, Covey LS, et al. Impact of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) treatment on smoking cessation intervention in ADHD smokers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(12):1680-8.

310. Kollins SH, English JS, Itchon-Ramos N, Chrisman AK, Dew R, O'Brien B, McClernon FJ. A pilot study of lisdexamphetamine dimethylsulfate (LDX/SPD489) to facilitate smoking cessation in nicotine-dependent adults with ADHD. *J Atten Disord.* 2014;18(2):158-68.

311. Levin FR, Mariani JJ, Specker S, Mooney M, Mahony A, Brooks DJ, et al. Extended-Release Mixed Amphetamine Salts vs Placebo for Comorbid Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Cocaine Use Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(6):593-602.

312. Casas M, Rösler M, Sandra Kooij JJ, Ginsberg Y, Ramos-Quiruga JA, Heger S, et al. Efficacy and safety of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder: a 13-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *World J Biol Psychiatry.* 2013;14(4):268-81.

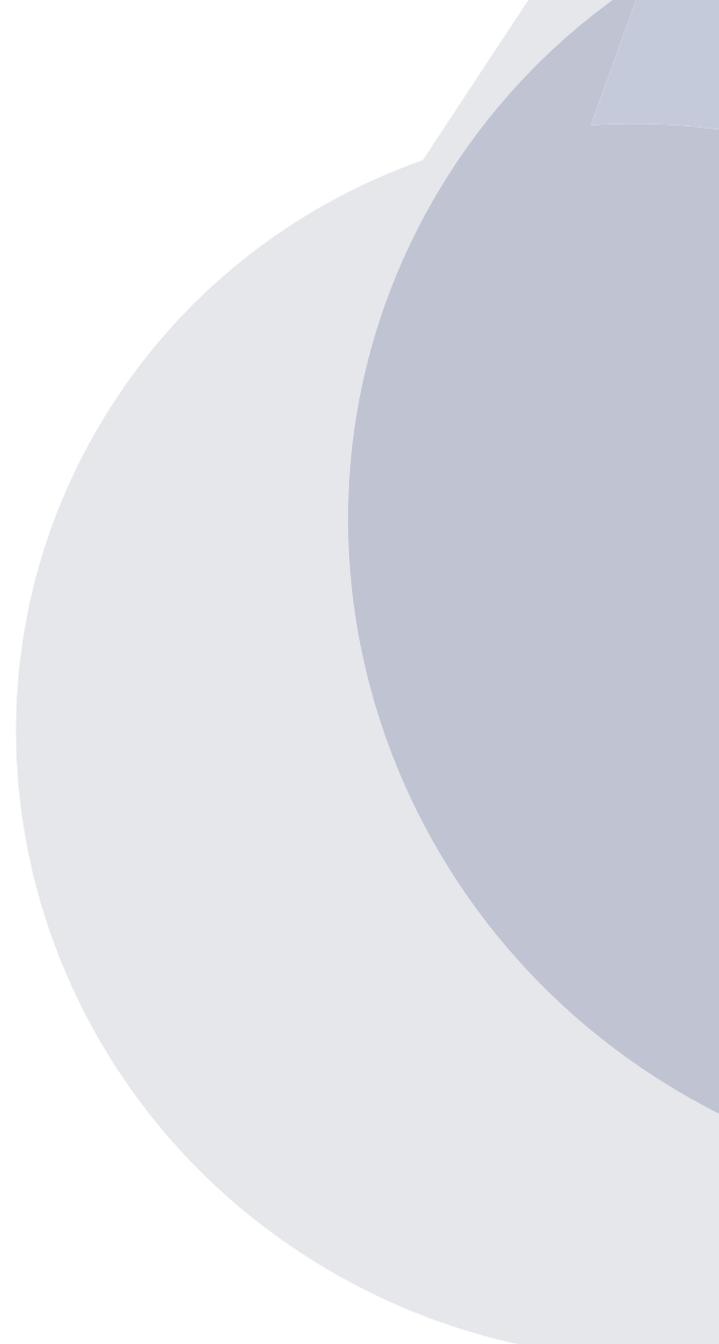
313. Ginsberg Y, Arnglim T, Philipsen A, Gandhi P, Chen CW, Kumar V, et al. Long-term (1 year) safety and efficacy of methylphenidate modified-release long-acting formulation (MPH-LA) in adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a 26-week, flexible-dose, open-label extension to a 40-week, double-blind, randomised, placebo-controlled core study. *CNS Drugs.* 2014;28(10):951-62.

314. Huss M, Ginsberg Y, Tvedten T, Arngrim T, Philipsen A, Carter K, et al. Methylphenidate hydrochloride modified-release in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Adv Ther*. 2014;31(1):44-65.
315. Tamm LL, Trello-Rishel KK, Riggs PP, Nakonezny PAP, Acosta MM, Bailey GG, et al. Predictors of treatment response in adolescents with comorbid substance use disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Subst Abuse Treat*. 2013;44(2):224-30.
316. Covey LS, Hu MC, Winhusen T, Weissman J, Berlin I, Nunes EV. OROS-methylphenidate or placebo for adult smokers with attention deficit hyperactivity disorder: racial/ethnic differences. *Drug Alcohol Depend*. 2010;110(1-2):156-9.
317. Covey LS, Hu MC, Weissman J, Croghan I, Adler L, Winhusen T. Divergence by ADHD subtype in smoking cessation response to OROS-Methylphenidate. *Nicotine Tob Res*. 2011;13(10):1003-8.
318. Pérez de los Cobos J, Sifión N, Pérez V, Trujols J. Pharmacological and clinical dilemmas of prescribing in co-morbid adult attention-deficit/hyperactivity disorder and addiction. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(2):337-56.
319. Cunill R, Castells X, Tobias A, Capellà D. Pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder with co-morbid drug dependence. *J Psychopharmacol*. 2015;29(1):15-23.
320. Collins SL, Levin FR, Foltin RW, Kleber HD, Evans SM. Response to cocaine, alone and in combination with methylphenidate, in cocaine abusers with ADHD. *Drug Alcohol Depend*. 2006;82(2):158-67.
321. Winhusen T, Somoza E, Singal BM, Harrer J, Apparaju S, Mezinskas J, et al. Methylphenidate and cocaine: a placebo-controlled drug interaction study. *Pharmacol Biochem Behav*. 2006;85(1):29-38.
322. Heal DJ, Buckley NW, Gosden J, Slater N, France CP, Hackett D. A preclinical evaluation of the discriminative and reinforcing properties of lisdexamfetamine in comparison to D-amphetamine, methylphenidate and modafinil. *Neuropharmacology*. 2013 Oct;73:348-58.
323. Pennick M. Absorption of lisdexamfetamine dimesylate and its enzymatic conversion to d-amphetamine. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010 Jun 24;6:317-27.
324. Childress AC, Sallee FR. The use of lisdexamfetamine dimesylate for the treatment of ADHD. *Expert Rev Neurother*. 2012;12(1):13-26.
325. Banks ML, Hutsell BA, Blough BE, Poklis JL, Negus SS. Pre-clinical Assessment of Lisdexamfetamine as an agonist medication candidate for cocaine addiction: effects in Rhesus Monkeys trained to discriminate cocaine or to self-administer cocaine in a cocaine versus food choice procedure. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015 Jan 24;18(8). pii: pyv009.
326. Adler LA, Goodman DW, Kollins SH, Weisler RH, Krishnan S, Zhang Y, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(9):1364-73.
327. Kollins SH, Youcha S, Lasser R, Thase ME. Lisdexamfetamine dimesylate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults with a history of depression or history of substance use disorder. *Innov Clin Neurosci*. 2011;8(2):28-32.
328. Adler LA, Guida F, Irons S, Shaw DM. Open label pilot study of atomoxetine in adults with ADHD and substance use disorder. *J Dual Diagn*. 2010;6(3-4):196-207.
329. Wilens TE, Adler LA, Weiss MD, Michelson D, Ramsey JL, Moore RJ, et al; Atomoxetine ADHD/SUD Study Group. Atomoxetine treatment of adults with ADHD and comorbid alcohol use disorders. *Drug Alcohol Depend*. 2008;96(1-2):145-54.
330. Wilens TE, Adler LA, Tanaka Y, Xiao F, D'Souza DN, Gutkin SW, et al. Correlates of alcohol use in adults with ADHD and comorbid alcohol use disorders: exploratory analysis of a placebo-controlled trial of atomoxetine. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(12):2309-20.
331. Levin FR, Mariani JJ, Secora A, Brooks D, Cheng WY, Bisaga A, et al. Atomoxetine Treatment for Cocaine Abuse and Adult Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): A Preliminary Open Trial. *J Dual Diagn*. 2009;5(1):41-56.
332. McRae-Clark AL, Carter RE, Killeen TK, Carpenter MJ, White KG, Brady KT. A placebo-controlled trial of atomoxetine in marijuana-dependent individuals with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Addict*. 2010;19(6):481-9.
333. Thurstone C, Riggs PD, Salomonsen-Sautel S, Mikulich-Gilbertson SK. Randomized, controlled trial of atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents with substance use disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49(6):573-82.
334. Benegal V, Viswanath B, Narayanaswamy JC, Jose SP, Chakraborty V, Sankar D, et al. The efficacy of atomoxetine as adjunctive treatment for co-morbid substance use disorders and externalizing symptoms. *Asian J Psychiatr*. 2013;6(6):544-7.
335. Adler L, Tanaka Y, Williams D, Trzepacz PT, Goto T, Allen AJ, et al. Executive function in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder during treatment with atomoxetine in a randomized, placebo-controlled, withdrawal study. *J Clin Psychopharmacol*. 2014;34(4):461-6.
336. Cantilena L, Kahn R, Duncan CC, Li SH, Anderson A, Elkashef A. Safety of atomoxetine in combination with intravenous cocaine in cocaine-experienced participants. *J Addict Med*. 2012;6(4):265-73.
337. Sallee F, Connor DF, Newcorn JH. A review of the rationale and clinical utilization of  $\alpha$ -2-adrenoceptor agonists for the treatment of attention-deficit/hyperactivity and related disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013;23(5):308-19.
338. Egolf A, Coffey BJ. Current pharmacotherapeutic approaches for the treatment of Tourette syndrome. *Drugs Today (Barc)*. 2014;50(2):159-79.
339. Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL. Clonidine for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD000058.
340. Gowing L, Farrell MF, Ali R, White JM. Alpha2-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Mar 31;3:CD002024.
341. Fredriksson I, Jayaram-Lindström N, Wirf M, Nylander E, Nyström E, Jardemark K, et al. Evaluation of guanfacine as a potential medication for alcohol use disorder in long-term drinking rats: behavioral and electrophysiological findings. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40(5):1130-40.
342. McKee SA, Potenza MN, Kober H, Sofuoglu M, Arnsten AF, Picciotto MR, et al. A translational investigation targeting stress-reactivity and prefrontal cognitive control with guanfacine for smoking cessation. *J Psychopharmacol*. 2015;29(3):300-11.
343. Terry AV Jr, Callahan PM, Schade R, Kille NJ, Plagenhoef M. Alpha 2A adrenergic receptor agonist, guanfacine, attenuates cocaine-related impairments of inhibitory response control and working memory in animal models. *Pharmacol Biochem Behav*. 2014 Nov;126:63-72.
344. Fox HC, Seo D, Tuit K, Hansen J, Kimmerling A, Morgan PT, et al. Guanfacine effects on stress, drug craving and prefrontal activation in cocaine dependent individuals: preliminary findings. *J Psychopharmacol*. 2012;26(7):958-72.
345. Fox H, Sinha R. The role of guanfacine as a therapeutic agent to address stress-related pathophysiology in cocaine-dependent individuals. *Adv Pharmacol*. 2014;69:217-65.

346. Martínez-Raga J, Keane F, Sutherland G, Perez-Galvez B, Strang J. Treatment of nicotine dependence with bupropion SR: review of its efficacy, safety and pharmacological profile. *Addict Biol.* 2003;8(1):13-21.
347. Maneeton N, Maneeton B, Srisurapanont M, Martin SD. Bupropion for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2011;65(7):611-7.
348. Maneeton N, Maneeton B, Intaprasert S, Woottitluk P. A systematic review of randomized controlled trials of bupropion versus methylphenidate in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014 Aug 1;10:1439-49.
349. Margolin A, Kosten TR, Avants SK, Wilkins J, Ling W, Beckson M, et al. A multicenter trial of bupropion for cocaine dependence in methadone-maintained patients. *Drug Alcohol Depend.* 1995;40(2):125-31.
350. Poling J, Oliveto A, Petry N, Sofuoglu M, Gonsai K, Gonzalez G, et al. Six-month trial of bupropion with contingency management for cocaine dependence in a methadone-maintained population. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(2):219-28.
351. Riggs PD, Leon SL, Mikulich SK, Pottle LC. An open trial of bupropion for ADHD in adolescents with substance use disorders and conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1998;37(12):1271-8.
352. Levin FR, Evans SM, McDowell DM, Brooks DJ, Nunes E. Bupropion treatment for cocaine abuse and adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Addict Dis.* 2002;21(2):1-16.
353. Upadhyaya HP, Brady KT, Wang W. Bupropion SR in adolescents with comorbid ADHD and nicotine dependence: a pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2004;43(2):199-205.
354. Martínez-Raga J, Knecht C, Cepeda S. Modafinil: A useful medication for cocaine addiction? Review of the evidence from neuropharmacological, experimental and clinical studies. *Curr Drug Alcohol Rev.* 2008;1(2):213-21.
355. Vosburg SK, Hart CL, Haney M, Rubin E, Foltin RW. Modafinil does not serve as a reinforcer in cocaine abusers. *Drug Alcohol Depend.* 2010;106(2-3):233-6.
356. Hunter MD, Ganesan V, Wilkinson ID, Spence SA. Impact of modafinil on prefrontal executive function in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2006;163(12):2184-6.
357. Kalivas PW, Volkow ND. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry.* 2005;162(8):1403-13.
358. Arnold VK, Feifel D, Earl CQ, Yang R, Adler LA. A 9-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding study to evaluate the efficacy and safety of modafinil as treatment for adults with ADHD. *J Atten Disord.* 2014;18(2):133-44.
359. Biederman J, Pliszka SR. Modafinil improves symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder across subtypes in children and adolescents. *J Pediatr.* 2008;152(3):394-9.
360. Kampman KM. The search for medications to treat stimulant dependence. *Addict Sci Clin Pract.* 2008;4(2):28-35.
361. Kleber HD, Weiss RD, Anton RF Jr, George TP, Greenfield SF, Kosten TR, et al; Work Group on Substance Disorders; American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines. Treatment of patients with substance use disorders, second edition. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry.* 2007;164(4 Suppl):5-123.
362. Kalechstein AD, Mahoney JJ 3rd, Yoon JH, Bennett R, De la Garza R 2nd. Modafinil, but not escitalopram, improves working memory and sustained attention in long-term, high-dose cocaine users. *Neuropharmacology.* 2013;64:472-8.
363. Kampman KM, Lynch KG, Pettinati HM, Spratt K, Wierzbicki MR, Dackis C, et al. A double blind, placebo controlled trial of modafinil for the treatment of cocaine dependence without co-morbid alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2015 Oct 1;155:105-10.
364. Malcolm R, Book SW, Moak D, DeVane L, Czepowicz V. Clinical applications of modafinil in stimulant abusers: low abuse potential. *Am J Addict.* 2002;11(3):247-9.
365. Mann N, Bitsios P. Modafinil treatment of amphetamine abuse in adult ADHD. *J Psychopharmacol.* 2009;23(4):468-71.
366. Lambert NM. Stimulant treatment as a risk factor for nicotine use and substance abuse. En: National Institutes of Health. Consensus Development Conference Diagnosis and Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Bethesda: National Institutes of Health; 1998. p. 191-8.
367. Lambert NM, McLeod M, Schenk S. Subjective responses to initial experience with cocaine: an exploration of the incentive-sensitization theory of drug abuse. *Addiction.* 2006;101(5):713-25.
368. Humphreys KL, Eng T, Lee SS. Stimulant medication and substance use outcomes: a meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(7):740-9.
369. Wilens TE, Faraone SV, Biederman J, Gunawardene S. Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics.* 2003;111(1):179-85.
370. Groenman AP, Oosterlaan J, Rommelse NN, Franke B, Geven CU, Hoekstra PJ, et al. Stimulant treatment for attention-deficit hyperactivity disorder and risk of developing substance use disorder. *Br J Psychiatry.* 2013;203(2):112-9.
371. Schoenfelder EN, Faraone SV, Kollins SH. Stimulant treatment of ADHD and cigarette smoking: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2014;133(6):1070-80.
372. Steinhausen HC, Bisgaard C. Substance use disorders in association with attention-deficit/hyperactivity disorder, co-morbid mental disorders, and medication in a nationwide sample. *European Neuropsychopharmacology.* 2014;24(2):232-41.
373. Powers RL, Marks DJ, Miller CJ, Newcorn JH, Halperin JM. Stimulant treatment in children with ADHD moderates adolescent academic outcome. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2008;18(5):449-59.
374. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(49):19649-54.
375. Shaw P, Rabin C. New insights into attention-deficit/hyperactivity disorder using structural neuroimaging. *Curr Psychiatry Rep.* 2009;11(5):393-8.
376. Shaw P, Sharp WS, Morrison M, Eckstrand K, Greenstein DK, Clasen LS, et al. Psychostimulant treatment and the developing cortex in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry.* 2009;166(1):58-63.
377. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. Does the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder with stimulants contribute to drug use/abuse? A 13-year prospective study. *Pediatrics.* 2003;111(1):97-109.
378. Biederman J, Monuteaux MC, Spencer T, Wilens TE, MacPherson HA, Faraone SV. Stimulant therapy and risk for subsequent substance use disorders in male adults with ADHD: a naturalistic controlled 10-year follow-up study. *Am J Psychiatry.* 2008;165(5):597-603.

379. Mannuzza S, Klein RG, Truong NL, Moulton JL 3rd, Roizen ER, Howell KH, et al. Age of methylphenidate treatment initiation in children with ADHD and later substance abuse: prospective follow-up into adulthood. *Am J Psychiatry*. 2008;165(5):604-9.
380. Aagaard L, Hansen EH. The occurrence of adverse drug reactions reported for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) medications in the pediatric population: a qualitative review of empirical studies. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011;7:729-44.
381. Graham J, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, Dittmann RW, et al; European Guidelines Group. European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2011;20(1):17-37.
382. Hirota T, Schwartz S, Correll CU. Alpha-2 agonists for attention-deficit/hyperactivity disorder in youth: a systematic review and meta-analysis of monotherapy and add-on trials to stimulant therapy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(2):153-73.
383. Benson K, Flory K, Humphreys KL, Lee SS. Misuse of stimulant medication among college students: a comprehensive review and meta-analysis. *Clin Child Fam Psychol Rev*. 2015;18(1):50-76.
384. McCabe SE, West BT, Teter CJ, Boyd CJ. Trends in medical use, diversion, and nonmedical use of prescription medications among college students from 2003 to 2013: Connecting the dots. *Addict Behav*. 2014;39(7):1176-82.
385. Wilens TE, Adler LA, Adams J, Sgambati S, Rotrosen J, Sawtelle R, et al. Misuse and diversion of stimulants prescribed for ADHD: a systematic review of the literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008;47(1):21-31.
386. Teter CJ, McCabe SE, LaGrange K, Cranford JA, Boyd CJ. Illicit use of specific prescription stimulants among college students: prevalence, motives, and routes of administration. *Pharmacotherapy*. 2006;26(10):1501-10.
387. Rabiner DL, Anastopoulos AD, Costello EJ, Hoyle RH, McCabe SE, Swartzwelder HS. The misuse and diversion of prescribed ADHD medications by college students. *J Atten Disord*. 2009;13(2):144-53.
388. Jasinski DR, Faries DE, Moore RJ, Schuh LM, Allen AJ. Abuse liability assessment of atomoxetine in a drug-abusing population. *Drug Alcohol Depend*. 2008;95(1-2):140-6.
389. Del Campo N, Chamberlain SR, Sahakian BJ, Robbins TW. The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2011;69(12):e145-57.
390. Madras BK, Miller GM, Fischman AJ. The dopamine transporter and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1397-409.
391. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Franceschi D, Maynard L, et al. Relationship between blockade of dopamine transporters by oral methylphenidate and the increases in extracellular dopamine: therapeutic implications. *Synapse*. 2002;43(3):181-7.
392. Camí J, Farré M. Drug addiction. *N Engl J Med*. 2003;349(10):975-86.
393. Bergman J, Madras B, Johnson SE, Spealman RD. Effects of cocaine and related drugs in nonhuman primates. III. Self-administration by squirrel monkeys. *J Pharmacol Exp Ther*. 1989;251(1):150-5.
394. Piazza PV, Deminiere JM, Le Moal M, Simon H. Factors that predict individual vulnerability to amphetamine self-administration. *Science*. 1989;245(4925):1511-3.
395. Kollins SH, English J, Robinson R, Hallyburton M, Chrisman AK. Reinforcing and subjective effects of methylphenidate in adults with and without attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Psychopharmacology (Berl)*. 2009;204(1):73-83.
396. Clemow DB, Walker DJ. The potential for misuse and abuse of medications in ADHD: a review. *Postgrad Med*. 2014;126(5):64-81.
397. Swanson JM, Wigal TL, Volkow ND. Contrast of medical and nonmedical use of stimulant drugs, basis for the distinction, and risk of addiction: comment on Smith and Farah (2011). *Psychol Bull*. 2011;137(5):742-8.
398. Volkow ND, Swanson, JM. Variables that affect the clinical use and abuse of methylphenidate in the treatment of ADHD. *Am J Psychiatry*. 2003;160(11):1909-18.
399. Upadhyaya HP, Desai D, Schuh KJ, Bymaster FP, Kallman MJ, Clarke DO, et al. A review of the abuse potential assessment of atomoxetine: a nonstimulant medication for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;226(2):189-200.
400. Wee S, Woolverton WL. Evaluation of the reinforcing effects of atomoxetine in monkeys: comparison to methylphenidate and desipramine. *Drug Alcohol Depend*. 2004;75(3):271-6.
401. Frölich J, Banaschewski T, Döpfner M, Görtz-Dorten A. An evaluation of the pharmacokinetics of methylphenidate for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10(8):1169-83.
402. Kollins SH. Comparing the abuse potential of methylphenidate versus other stimulants: a review of available evidence and relevance to the ADHD patient. *J Clin Psychiatry*. 2003;64 Suppl 11:14-8.
403. Spencer TJ, Biederman J, Ciccone PE, Madras BK, Dougherty DD, Bonab AA, et al. PET study examining pharmacokinetics, detection and likeability, and dopamine transporter receptor occupancy of short- and long-acting oral methylphenidate. *Am J Psychiatry*. 2006;163(3):387-95.
404. Parran TV, Jasinski DR. Intravenous methylphenidate abuse: prototype for prescription drug abuse. *Arch Intern Med*. 1991;151(4):781-3.
405. Carelli RM. The nucleus accumbens and reward: neurophysiological investigations in behaving animals. *Behav Cognitive Neurosci Rev*. 2002;1(4):281-96.
406. Corominas M, Roncero C, Bruguera E, Casas M. Sistema dopaminérgico y adicciones. *Rev Neurol*. 2007;44(1):23-31.
407. Volkow ND, Ding Y-S, Fowler JS, Wang GJ, Logan J, Gatley JS, et al. Is methylphenidate like cocaine? Studies on their pharmacokinetics and distribution in human brain. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52(6):456-63.
408. Jasinski DR, Krishnan S. Abuse liability and safety of oral lisdexamfetamine dimesylate in individuals with a history of stimulant abuse. *J Psychopharmacol*. 2009;23(4):419-27.
409. Mao AR, Babcock T, Brams M. ADHD in adults: current treatment trends with consideration of abuse potential of medications. *J Psychiatr Pract*. 2011;17(4):241-50.
410. Castells X, Ramos-Quiroga JA, Rigau D, Bosch R, Nogueira M, Vidal X, et al. Efficacy of methylphenidate for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-regression analysis. *CNS Drugs*. 2011;25(2):157-69.
411. Arria AM, Garnier-Dykstra LM, Caldeira KM, Vincent KB, O'Grady KE, Wish ED. Persistent nonmedical use of prescription stimulants among college students: possible association with ADHD symptoms. *J Atten Disord*. 2011;15(5):347-56.
412. Kaye S, Darke S. The diversion and misuse of pharmaceutical stimulants: what do we know and why should we care? *Addiction*. 2012;107(3):467-77.

413. Rabiner DL, Anastopoulos AD, Costello EJ, Hoyle RH, Swartzwelder HS. Predictors of nonmedical ADHD medication use by college students. *J Atten Disord*. 2010;13(6):640-8.
414. Wang GJ, Smith L, Volkow ND, Telang F, Logan J, Tomasi D, et al. Decreased dopamine activity predicts relapse in methamphetamine abusers. *Mol Psychiatry*. 2012;17(9):918-25.
415. Stoops WW, Lile JA, Robbins CG, Martin CA, Rush CR, Kelly TH. The reinforcing, subject-rated, performance, and cardiovascular effects of d-amphetamine: influence of sensation-seeking status. *Addict Behav*. 2007;32(6):1177-88.
416. Kelly BC, Rendina HJ, Vuolo M, Wells BE, Parsons JT. Influences of motivational contexts on prescription drug misuse and related drug problems. *J Subst Abuse Treat*. 2015;48(1):49-55.
417. Pelham WE, Hoza B, Pillow DR, Gnagy EM, Kipp HL, Greiner AR, et al. Effects of methylphenidate and expectancy on children with ADHD: behavior, academic performance, and attributions in a summer treatment program and regular classroom settings. *J Consult Clin Psychol*. 2002;70(2):320-35.
418. Schafer J, Brown SA. Marijuana and cocaine effect expectancies and drug use patterns. *J Consult Clin Psychol*. 1991;59(4):558-65.
419. Looby A, Earleywine M. Expectation to receive Methylphenidate enhances subjective arousal but not cognitive performance. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2011;19(6):433-44.
420. Volkow ND, Wang GJ, Ma Y, Fowler JS, Zhu W, Maynard L, et al. Expectation enhances the regional brain metabolic and the reinforcing effects of stimulants in cocaine abusers. *J Neurosci*. 2003;23(36):11461-8.
421. Findling RL, Biederman J, Wilens TE, Spencer TJ, McGough JJ, Lopez FA, et al; SLI381.301 and .302 Study Groups. Short- and long-term cardiovascular effects of mixed amphetamine salts extended release in children. *J Pediatr*. 2005;147(3):348-54.
422. Kratochvil CJ, Milton DR, Vaughan BS, Greenhill LL. Acute atomoxetine treatment of younger and older children with ADHD: a meta-analysis of tolerability and efficacy. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2008;2(1):25.
423. Martínez-Raga J, Knecht C, Szman N, Martínez MI. Risk of serious cardiovascular problems with medications for attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs*. 2013;27(1):15-30.
424. Mick E, McManus DD, Goldberg RJ. Meta-analysis of increased heart rate and blood pressure associated with CNS stimulant treatment of ADHD in adults. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(6):534-41.
425. Nissen SE. ADHD drugs and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2006;354(14):1445-8.
426. Stiefel G, Besag FM. Cardiovascular effects of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Drug Saf*. 2010;33(10):821-42.
427. Vitiello B. Understanding the risk of using medications for attention deficit hyperactivity disorder with respect to physical growth and cardiovascular function. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2008;17(2):459-74.
428. Hammerness PG, Surman CBH, Chilton A. Adult attention-deficit/hyperactivity disorder treatment and cardiovascular implications. *Curr Psychiatry Rep*. 2011;13(5):357-63.
429. Ballard JE, Boileau RA, Sleator EK, Massey BH, Sprague RL. Cardiovascular responses of hyperactive children to methylphenidate. *JAMA*. 1976;236(25):2870-4.
430. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Molina PE, Logan J, Gatley SJ, et al. Cardiovascular effects of methylphenidate in humans are associated with increases of dopamine in brain and of epinephrine in plasma. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003;166(3):264-70.
431. Dalsgaard S, Kvist AP, Leckman JF, Nielsen HS, Simonsen M. Cardiovascular safety of stimulants in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a nationwide prospective cohort study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014;24(6):302-10.
432. Schelleman H, Bilker WB, Strom BL, Kimmel SE, Newcomb C, Guevara JP, et al. Cardiovascular events and death in children exposed and unexposed to ADHD agents. *Pediatrics*. 2011;127(6):1102-10.
433. Winterstein AG. Cardiovascular safety of stimulants in children: findings from recent population-based cohort studies. *Curr Psychiatry Rep*. 2013;15(8):379.
434. Connor DF, Spencer TJ. Short-term cardiovascular effects of mixed amphetamine salts extended release in children and adolescents with oppositional defiant disorder. *CNS Spectr*. 2005;10 Suppl S15:31-8.
435. Cooper WO, Habel LA, Sox CM, Chan KA, Arbogast PG, Cheetham TC, et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *N Engl J Med*. 2011;365(20):1896-904.
436. Habel LA, Cooper WO, Sox CM, Chan KA, Fireman BH, Arbogast PG, et al. ADHD medications and risk of serious cardiovascular events in young and middle-aged adults. *JAMA*. 2011;306(24):2673-83.
437. Winterstein, AG, Gerhard T, Kubilis P, Saidi A, Linden S, Crystal S, et al. Cardiovascular safety of central nervous system stimulants in children and adolescents: population based cohort study. *BMJ*. 2012;345:e4627.
438. Levin FR, Evans SM, Kleber HD. Practical guidelines for the treatment of substance abusers with adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Psych Serv*. 1999;50(8):1001-3.
439. Riggs PD. Clinical approach to treatment of ADHD in adolescents with substance use disorders and conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1998;37(3):331-2.
440. Volkow ND, Swanson JM. Does childhood treatment of ADHD with stimulant medication affect substance abuse in adulthood? *Am J Psychiatry*. 2008;165(5):553-5.
441. Muld BB, Jokinen J, Bølte S, Hirvikoski T. Long-term outcomes of pharmacologically treated versus non-treated adults with ADHD and substance use disorder: a naturalistic study. *J Subst Abuse Treat*. 2015;51:82-90.
442. Barkla XM, McArdle PA, Newbury-Birch D. Are there any potentially dangerous pharmacological effects of combining ADHD medication with alcohol and drugs of abuse? A systematic review of the literature. *BMC Psychiatry*. 2015;15:270.





# Caso clínico

## Motivo de consulta.

Varón de 32 años, soltero, desempleado, sin hijos, que acude tras el último atracón de alcohol, unas dos semanas antes, en el curso del cual ingirió más de una botella de whisky en pocas horas, presentando un episodio de intensa inquietud psicomotriz, rompiendo objetos en su domicilio y mostrándose abusivo verbalmente hacia la familia.

## Enfermedad actual

Junto con los problemas de irritabilidad impulsiva que el paciente ha presentado desde la adolescencia, en los últimos cinco meses ha experimentado un amplio espectro de síntomas de ansiedad (sensación de miedo inespecífico, se siente mal en lugares concurridos, cefalea tensional, hormigueos en manos, terrores nocturnos...).

Habitualmente es muy impaciente y descuidado, presenta dificultad para los detalles y para mantener la atención, le cuesta organizarse, se cansa rápidamente de las cosas de modo que le cuesta terminar muchas cosas y se distrae fácilmente. Siempre ha llevado mal las tareas que requerían esfuerzo mental o las tareas administrativas, es olvidadizo y por lo general le cuesta aislarse de estímulos externos. Siempre ha sido muy activo (“cuando empezó a andar, corría”), de niño en el colegio le decían “no hace más porque no quiere”, le cuesta guardar turno, siempre ha gestionado con dificultad el tiempo, refiere que le cuesta relajarse. Menciona que no es infrecuente que acabe las frases por otro o que diga las cosas sin pensarlas antes.

## Antecedentes personales

El paciente había presentado un desarrollo psicomotor normal, alcanzando los diversos hitos del desarrollo sin alteraciones. Presentó un aceptable rendimiento escolar, de modo que terminó bachiller sin repetir ningún curso. Sin embargo, a los 9 años de edad, sin ningún precipitante reconocido, repentinamente dejó de querer ir al colegio, simplemente “perdió interés”; posteriormente su rendimiento cayó y pasó de ser de los primeros de la clase a aprobados justos.

Ha estudiado la licenciatura de historia del arte, aunque abandonó los estudios a falta de tres asignaturas. Ha desempeñado múltiples trabajos, como camarero, repartidor, profesor de clases particulares de inglés o ayudante de farmacia (su empleo

más largo). Ha tenido diversas parejas, siendo su relación más larga de unos dos años. Ha presentado sintomatología adaptativa mixta tras cada una de las rupturas. En la actualidad está con su pareja actual desde hace unos 12 meses.

Ha presentado problemas de autoestima y dificultades para la socialización desde la adolescencia. En la actualidad tiene una escasa red social.

## Antecedentes psiquiátricos personales

Fue llevado al psicólogo en el colegio cuando decayó su rendimiento escolar, con quien mantuvo un breve seguimiento, pero aparentemente sin llegar a ningún diagnóstico ni recomendaciones específicas. Nunca hasta ahora había consultado a un psiquiatra. Hace unos seis años acudió durante unos dos años a un psicoanalista tras una ruptura sentimental.

## Historia de consumo de sustancias

Empezó a beber alcohol de una forma excesiva al final de la adolescencia en el contexto de elevada impulsividad. Sin embargo, desarrolló un patrón de mayor descontrol con consumos diarios desde 2011 tras trabajar en un pub. El consumo de alcohol ha sido más descontrolado tras las rupturas de pareja. Hasta hace unos cinco meses estuvo bebiendo con un patrón de dependencia, con consumos diarios de 30 UBE diarias durante unos seis meses previos. Dejó de beber bruscamente, automedicándose de manera insuficiente con tranquilizantes y experimentando evidentes síntomas abstinenciales. Desde entonces, aunque no ha dejado de beber, ha reducido el consumo a 1-2 cervezas/día y episódicamente de manera impulsiva ha realizado ingestas compulsivas (una botella de whisky en pocas horas), generalmente solo. Ha presentado unos siete episodios de este tipo en los últimos cinco meses. Refiere no haber presentado períodos de más de dos días en los que no ha bebido nada.

Fuma tabaco desde aproximadamente desde los 15 años de edad, aunque nunca ha sido gran fumador y en la actualidad fuma unos 5 cigarrillos al día. Niega consumo de THC (“me mareo, me baja la tensión”), siendo el último consumo hace más de diez años; ha probado la cocaína (2 veces/vida) y la metanfetamina (1 vez/vida), así como otros alucinógenos (en una única ocasión). Es bebedor de dos cafés al día.

Hace unos 18 meses acudió durante unos dos meses a la Unidad de Conductas Adictivas de zona.

Además, ha acudido en una ocasión a Alcohólicos Anónimos.

### **Antecedentes psiquiátricos personales**

No presentaba antecedentes somáticos de relevancia.

### **Antecedentes familiares psiquiátricos**

Es el mayor de dos hermanas; al parecer su hermana de pequeña debía estar muy encima del paciente, apoyándola y asegurándose que cumpliera con sus tareas académicas. Los padres del paciente se separaron cuando él tenía 19 años. Al parecer el padre ha tenido problemas de impulsividad de diversa índole. No hay otros antecedentes familiares conocidos.

### **Exploración psicopatológica**

De aspecto cuidado, inicialmente enfadado y parcialmente colaborador, durante la entrevista inicial se mostró tenso e inquieto, cambiando de postura repetidamente y jugando con un boli durante gran parte de la entrevista. Mantuvo buen contacto ocular. No presentaba síntomas ni signos de abstinencia de sustancias, incluyendo alcohol. Su discurso era fluido y coherente, sin alteraciones en la forma o el curso del pensamiento. Se siente desmotivado y presenta baja autoestima, pero no se evidencia sintomatología depresiva franca.

Durante la evaluación inicial se utilizó la entrevista estructurada DIVA, estando en presencia de su madre, mediante la cual se evidenció que había presentado ocho síntomas de déficit de atención y otros siete de hiperactividad-impulsividad en la infancia y continuaba presentando siete síntomas de déficit de atención y seis de hiperactividad-impulsividad en la edad adulta. Muchos de los síntomas estaban presentes antes de los 12 años de edad.

### **Exploraciones complementarias**

Ausencia de alteraciones de los parámetros estudiados en la analítica general, incluyendo función tiroidea, hemograma, bioquímica y pruebas de coagulación y de función hepática.

### **Impresión diagnóstica actual**

De acuerdo con los datos orientativos de su evolución clínica, actual y longitudinal, y apoyándose en los datos obtenidos mediante la DIVA y la información colateral aportada por la madre del paciente, el paciente presentaba síntomas consistentes con un TDAH de presentación predominante tipo combinado no diagnosticado previamente pero con afec-

tación en diversas áreas de funcionamiento (a nivel de familia, social y laboral). Presentaba además un trastorno de ansiedad no especificado, relacionado con y agravado por el trastorno por consumo de alcohol.

### **Tratamiento y evolución**

Se planteó un abordaje motivacional para poder aumentar su concienciación en relación con su trastorno por consumo de alcohol y se instauró tratamiento farmacológico para el TDAH mediante atomoxetina, con titulación progresiva hasta los 100 mg/día de manera progresiva a lo largo de seis semanas. Además, se pautó pregabalina ante la sintomatología ansiosa presente y nalmefeno debido a su patrón de ingesta de alcohol, inicialmente con toma diaria y tras tres meses, a demanda.

En el seguimiento se evidenció una buena tolerabilidad a la medicación pautada. A los seis meses de seguimiento el paciente presenta una remisión en los síntomas de ansiedad y una mejoría funcional inicial en relación con los síntomas de inatención y de hiperactividad-impulsividad. En este período de seguimiento no se ha producido ningún episodio de ingesta compulsiva de alcohol, y, aunque no ha habido abstinencia total, se ha reducido la ingesta de alcohol a menos de 15 UBE/semana.

