



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DEL  
TRASTORNO DE DÉFICIT DE ATENCIÓN E  
HIPERACTIVIDAD EN LATINOAMÉRICA**

## **TESIS DE POSGRADO**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA.**

**PRESENTA:**

**DRA MARIA GUADALUPE JEAN TRON**

**DIRECTOR DE TESIS**

**DR. EDUARDO BARRAGÁN PÉREZ.**

**MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE NEUROLOGÍA  
PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ**



**HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO**

**FEDERICO GÓMEZ**

Instituto Nacional de Salud

**MÉXICO. D.F.**

**FEBRERO 2011**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO  
DE DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD EN LATINOAMÉRICA**

## **TESIS DE POSGRADO**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA.**

**PRESENTA:**

**DRA MARIA GUADALUPE JEAN TRON**

**DIRECTOR DE TESIS**

**DR. EDUARDO BARRAGÁN PÉREZ.**

---

**MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE NEUROLOGÍA  
PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ**

**MÉXICO. D.F.**

**FEBRERO 2011**

## AGRADECIMIENTOS

A mis padres por tener siempre los mejores consejos y por cuidarme tanto, por respaldar y apoyar todos mis sueños, hasta los que parecían más inalcanzables. A mis hermanos por estar a mi lado y a enseñarme a pensar en grande.

A todos los grandes médicos que he conocido a lo largo de estos años y que con el ejemplar ejercicio de su profesión han contribuido a mi desarrollo.

Al Dr. Eduardo Barragán le agradezco el tiempo dedicado y el apoyo incondicional que me ha brindado a lo largo de mi residencia, sin el cual no hubiera sido posible esta tesis.

A todos mis compañeros de generación por su gran amistad y ayuda que recibí de ellos durante estos dos años de gran trabajo y estudio, ya que sin ellos no podría llegar a ser lo que ahora he logrado.

## INDICE DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN.....	1
MARCO TEÓRICO.....	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
JUSTIFICACIÓN.....	12
OBJETIVOS.....	13
METODOLOGÍA.....	14
RESULTADOS.....	15
DISCUSIÓN.....	26
CONCLUSIONES.....	28
BIBLIOGRAFÍA.....	29

## INTRODUCCIÓN

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es un trastorno neuropsiquiátrico caracterizado por el impedimento de las actividades cotidianas debidas a niveles atípicos de inatención, hiperactividad y/o impulsividad, que afectan el desarrollo del aprendizaje así como los procesos adaptativos del individuo, afecta alrededor del 5% de la población infantil a nivel mundial, con una prevalencia en latinoamérica de aproximadamente 5.3% (1).

El TDAH representa un problema de salud pública mayor, sin un tratamiento efectivo las dificultades presentadas por estos pacientes pueden continuar e incluso incrementar en la vida adulta, resultando en problemas como el abuso de sustancias (2).

El tratamiento para el TDAH debe ser multidisciplinario, integral e individualizado. Los estimulantes del sistema nervioso central (SNC) son los medicamentos de primera línea recomendados para el tratamiento en niños (3), entre éstos se encuentran el metilfenidato y los derivados de anfetaminas.

## MARCO TEÓRICO

### ANTECEDENTES

Antes del año 2000 las opciones se limitaban a estimulantes de acción inmediata y liberación prolongada de primera generación (4). Actualmente se cuenta con opciones farmacológicas diversas útiles en el manejo del TDAH con o sin comorbilidad como los medicamentos no estimulantes (atomoxetina, antidepresivos tricíclicos, agonistas alfa adrenérgicos y modafinilo) (4,5).

En algunos estudios de farmacoeconomía, se concluye que el tratamiento a mediano y largo plazo resulta benéfico e impacta positivamente en la calidad de vida de los pacientes (6). El costo financiero del tratamiento del TDAH no ha sido cuantificado en latinoamérica.

Durante el primer Consenso Latinoamericano de TDAH, realizado en Junio del 2007 (convocado por el Grupo de Expertos Nacionales para el estudio de TDAH), se realizó una búsqueda y revisión de los diferentes artículos en los últimos 15 años y se realizaron recomendaciones para el tratamiento de este trastorno, sin embargo se encontró que debido a la carencia de medicamentos para el tratamiento del TDAH se vuelve difícil seguir las guías internacionales (7).

Las recomendaciones hechas son actualmente válidas; Se trata el aspecto psicosocial (medidas educativas y psicológicas) y el aspecto biológico con medicamentos. El tratamiento farmacológico del TDAH debe ser indicado y vigilado exclusivamente por médicos.

La decisión de aceptar un tratamiento farmacológico debe ser responsabilidad y quedar a cargo exclusivamente de los padres, en conjunto con los niños y adolescentes; o en el caso de los adultos, por ellos mismos en

combinación con el apoyo de la familia. El diagnóstico debe ser realizado en base a los criterios del DSM IV o a las guías del ICD-10 <sup>(8)</sup>.

## **CRITERIOS DIAGNÓSTICOS**

Los Sistemas como el DSM o la CIE proporcionan unos criterios diagnósticos y una agrupación de síntomas que permiten a los profesionales el establecimiento de reglas y de criterios específicos para efectuar el diagnóstico y tratamiento.

### **Criterios diagnósticos propuestos por la Organización Mundial de la Salud: la Clasificación Internacional de Enfermedades**

En la CIE-8 (1967) se incluyó en Síndrome Hiperkinético de la Infancia como categoría diagnóstica, y en la CIE-9 (1978) el denominado Síndrome Hiperquinético Infantil, quedaba definido como un trastorno cuyas características esenciales era la falta de atención y la distracción. Se señalaba, además, como síntomas habituales, la impulsividad, la agresividad, la desinhibición, la pobreza organizativa, la labilidad emocional y la sobreactividad motora.

El diagnóstico de hiperactividad infantil quedaba, pues, pobremente categorizado y, en algunos casos, encubierto por otras entidades diagnósticas como, por ejemplo, los problemas de conducta.

La aportación de la CIE-9 resaltaba características clínicas de un amplio conjunto sintomático, sin permitir establecer criterios diagnósticos operativos.

En la décima edición de la CIE, a diferencia de sus predecesoras, se utiliza principalmente el término trastorno y se abandona la diferenciación entre psicosis y neurosis. Enmarca la hiperactividad dentro de la sección F.98 denominada



Trastorno del Comportamiento y de las Emociones de Comienzo Habitual en la Infancia y Adolescencia.

El diagnóstico de trastorno hiperactivo requiere la presencia de niveles anormales de desatención y sobreactividad, presentes en múltiples contextos; entre ellos, la observación clínica, acompañada, en la mayoría de los casos, de anomalías cognitivas y neurológicas (40). Como rasgos asociados al trastorno se citan conductas de tipo impulsivo, como desinhibición en la relación social, falta de conciencia de situaciones peligrosas y respuesta antes de que se haya acabado la pregunta.

Los trastorno hiperactivos incluyen: el trastorno de la actividad y de la atención, el trastorno hiperactivo disocial, y otros trastornos hiperactivos. No se especifica el trastorno por déficit de atención ya que, según la OMS “ Implica un conocimiento de procesos psicológicos del que se carece y que llevaría a incluir a niños con preocupaciones ansiosas, apáticos y soñadores, cuyos problemas son probablemente de distinta naturaleza” (41). El diagnóstico de Síndrome Hiperactivo utilizado en la CIE-10 corresponde al TDAH tipo combinado propuesto por el DSM IV.

### **Criterios diagnósticos propuestos por la Asociación Americana de Psiquiatría (APA): Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM)**

La primera clasificación psiquiátrica oficial norteamericana se creó por encargo del gobierno en 1840 e incluía, bajo los términos de idiocia y “locura”, todas las alteraciones mentales. Tras diversas modificaciones y ampliaciones, y con el fin de crear un sistema alternativo a la sexta edición de la CIE, el comité precursor de la actual American Psychiatric Association (APA) desarrolló el DSM-I (1952).

Años más tarde, aparece la publicación del DSM-II, en esta edición la hiperactividad fue denominada reacción hipercinética de la infancia (o adolescencia), proponiendo como síntomas característicos del cuadro, la sobreactividad, la intranquilidad, la escasa duración de la atención y la fácil distracción.

La aparición del DSM-III (APA; 1980) supuso un nuevo avance en la especificación y definición de los criterios diagnósticos, Entre los cambios propuestos en esta edición está el desarrollo de un sistema atóxico y descriptivo, la definición de todas las categorías diagnósticas mediante criterios explícitos de inclusión y exclusión, y la propuesta de categorías en las que integrar a los sujetos que no se ajustaban a los criterios definidos para cada categoría.

Esta edición combinaba la organización multiaxial con una estructura jerárquica, al permitir que un mismo individuo pudiera recibir más de un diagnóstico. A la hiperactividad se la denominó Trastorno por Déficit de Atención con o sin Hiperactividad <sup>(44)</sup>.

En 1987, con la aparición del DSM-III-R (APA), los cambios, en general, se produjeron en la reordenación de determinadas categorías y en la mejora de los ejes IV y V, relacionados respectivamente con los estresores psicosociales y con el nivel de adaptación del individuo a su entorno. Respecto a la hiperactividad, se suprimió la distinción del DSM-III y se definió el cuadro como Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad que se incluyó dentro de la categoría de los Trastornos por Conducta Perturbadora.

En esta nueva reconceptualización se equipararon las dificultades de atención con los problemas de sobreactividad. El manual recogía 14 síntomas de forma unidimensional, ordenados de mayor a menor poder discriminativo, y establecía el punto de corte en ocho de ellos, sin distinción.

En el DSM-IV (APA, 1995), y en actual DSM-IV-TR (2001), se mantiene la denominación de Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad, y se incluye dentro del apartado de Trastornos por Déficit de Atención y Comportamiento Perturbador.

Dentro del trastorno se incluyen las siguientes agrupaciones de síntomas: (A1) síntomas de desatención y (A2) síntomas de hiperactividad-impulsividad. El TDAH puede manifestarse de tres formas: con predominio del déficit de atención, con predominio hiperactivo-impulsivo o tipo combinado (este último sólo si cumple con los criterios de ambos subtipos). Esta distinción ha sido ampliamente avalada por numerosas investigaciones (42, 43).

En general, el sistema DSM de la APA, ha conseguido una aceptación superior al sistema CIE de la OMS, tanto en el diagnóstico clínico como en la investigación y en la docencia universitaria.

## **DEFINICIÓN Y DESCRIPCIÓN DE SÍNTOMAS**

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad engloba un patrón estable de síntomas de falta de atención e hiperactividad/impulsividad (al menos una de las dos, según el DSM-IV, o ambas conjuntamente, según la CIE-10), como mínimo durante un período de 6 meses.

El trastorno puede diagnosticarse a cualquier edad, pero deben existir muestras de disminución de la atención o de hiperactividad-impulsividad, antes de los 7 años de edad.

El trastorno no debe ser específico de una situación o ambiente, sino que deben producirse ciertas alteraciones al menos en dos o más contextos. Debe existir un deterioro claro y significativo de las actividades, y no debe aparecer junto a un trastorno generalizado del desarrollo, una esquizofrenia u otro trastorno

psicótico.

Para realizar el diagnóstico hay que tener en cuenta la edad y el nivel intelectual del niño.

## **Síntomas**

### Inatención

A mediados del s.XX los investigadores se centraron en estudiar la atención como mecanismo de alerta, estrechamente relacionado con la actividad fisiológica para pasar progresivamente, con el advenimiento de la revolución cognitiva, a estudiar el aspecto selectivo de la atención.

Posteriormente, con la consolidación del paradigma cognitivo, se abandonó gradualmente el estudio de la selectividad de la atención para pasar a profundizar en la capacidad de procesamiento y en la capacidad de distribución de los recursos atencionales <sup>(45)</sup>.

Las funciones fundamentales de la atención son: asegurar un procesamiento perceptivo de los mensajes sensoriales relevantes para nuestra meta, y procurar una ejecución igualmente adecuada de las acciones pertinentes para lograrla, vinculada con los mecanismos motivacionales <sup>(46)</sup>.

Se pueden distinguir los siguientes tipos o variantes de la atención: la atención mantenida o sostenida (la orientación y la re-orientación), la búsqueda de información, la atención selectiva y la atención dividida. La alteración en uno o más de estos procesos puede originar la aparición de un trastorno atencional.

La atención selectiva facilita que el organismo mantenga la conducta “meta”, sin modificar los objetivos internos específicos y seleccionando la

información más relevante; es, por ello, un mecanismo de autorregulación constante. También se ha vinculado con la percepción, al definirla como 'la capacidad de seleccionar y organizar jerárquicamente los estímulos' (47). Los niños con TDAH tienen dificultades en la atención selectiva, lo que les impide seleccionar la respuesta correcta entre un conjunto de alternativas. Son niños que inspeccionan y planifican menos, y son menos activos en la búsqueda de información; es decir, utilizan estrategias atencionales menos eficaces.

La atención mantenida o sostenida está relacionada con la capacidad del organismo para mantener el foco atencional. Desde este marco se entiende que los niños con TDAH suelen cometer errores de omisión y comisión con más frecuencia que los normales, y suelen ser más lentos en la ejecución de las tareas (48).

En general, todo apunta a que existen tipos de problemas atencionales, según el subtipo de TDAH. Así, en los niños con TDAH con predominio desatento manifiestan deficiencias en la rapidez de procesamiento de la información y déficits en la atención selectiva, problemas cualitativamente diferentes de los que presentan los niños con TDAH con predominio hiperactivo-impulsivo, que se verían afectados especialmente en la atención mantenida y en su capacidad para no atender los estímulos irrelevantes.

La falta de atención en estos niños se manifiesta de la siguiente forma: son desatentos en las tareas escolares, en las actividades lúdicas u de otro tipo, lo que hace que suelen incurrir en errores y descuidos en la realización de dichas tareas; parece que no escuchan cuando se les habla directamente, como si tuvieran la mente puesta en otra parte; dejan las actividades a medio hacer, sin llegar a finalizarlas; evitan, les disgusta o se muestran remisos a dedicarse a tareas que exijan un esfuerzo mental sostenido; son descuidados con sus objetos personales, suelen extraviar diferentes objetos; se distraen muy fácilmente con estímulos irrelevantes, son descuidados y olvidadizos en las actividades diarias.

## Hiperactividad

La hiperactividad se manifiesta mediante un movimiento excesivo, un movimiento continuo cuando resulta inapropiado hacerlo; inquietud, nerviosismo e incapacidad para estar sentado sin levantarse, “estar en marcha” continuamente como si se tuviera un motor interno y hablar en exceso. Los problemas motores de los niños con TDAH incluyen tanto un exceso de actividad como una actividad inoportuna, en función de su edad y circunstancias (49).

La actividad motora en los niños con TDAH se caracteriza por ser una actividad excesiva, desorganizada e inoportuna. Es considerada una actividad excesiva porque sobrepasa, de forma persistente, los límites considerados normales, por lo que se trata, en la mayoría de los casos, de una conducta excesivamente enérgica. Se considera una actividad desorganizada porque parece caótica y carente de objetivos. Y, por último, una actividad inoportuna porque sus acciones parecen incapaces de adecuarse a las demandas de la situación concreta.

## Impulsividad

La impulsividad es un déficit en la capacidad para inhibir conductas (autocontrol), incapacidad para refrenarse, y demorar las gratificaciones. Actualmente, la impulsividad es considerada uno de los síntomas centrales del TDAH. Se manifiesta mediante la precipitación de dar las respuestas antes de haber concluido con la pregunta; la intromisión en actividades de otros, que puede dar lugar a accidentes y a conductas de riesgo.

A pesar de su importancia en la caracterización del trastorno, no existe unanimidad en la conceptualización del constructo. La impulsividad puede considerarse como un rasgo de personalidad, como un modo de procesar la información, o como un conjunto de conductas desde el enfoque cognitivo-

conductual.

En síntesis, la impulsividad se considera como un déficit en la inhibición de la conducta, que se manifiesta como “actuar sin pensar”. El niño impulsivo se caracteriza por ser inquieto, distraído, inconstante en su trabajo, poco dado a guardar turno, incapaz de pensar antes de actuar, inclinado a realizar actividades físicas arriesgadas, y con tendencia a interrumpir a los demás. Los niños impulsivos cometen mayor número de errores en las actividades que emprenden y son incapaces de invertir el tiempo extra que se les proporciona para mejorar su ejecución.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Generar un estudio donde se obtenga la disponibilidad de los fármacos utilizados para el tratamiento del TDAH en los países de Latinoamérica.



## **JUSTIFICACIÓN**

En Latinoamérica existen al menos 36 millones de personas con TDAH y únicamente cerca del 10% reciben un tratamiento adecuado.

No se cuenta con estudios que describan los medicamentos con los que se cuenta en los países de Latinoamérica.

Con este estudio soportar estrategias para la realización de guías clínicas en Latinoamérica y posteriormente favorecer una legislación para el adecuado abastecimiento de medicamentos.

## **OBJETIVOS**

Describir los medicamentos existentes para el tratamiento del TDAH en los países de Latinoamérica.

Identificar el costo de cada uno de los medicamentos utilizados.

Identificar problemas específicos en cada país con respecto a disponibilidad de fármacos.

## **METODOLOGÍA**

Estudio transversal, descriptivo y analítico.

Se realizó una encuesta para describir la disponibilidad de fármacos para el tratamiento del TDAH en latinoamérica, la cual fue enviada a los delegados, de la Liga Latinoamericana de TDAH, de cada uno de los 19 países latinoamericanos para conocer la disponibilidad de fármacos, sus costos y las formas de prescripción.

## RESULTADOS

Los resultados obtenidos de la disponibilidad de medicamentos para TDAH en Latinoamérica se encuentran en la Tabla 1.

Fármaco	MTF-AI (Ritalin)	\$	MTF-AR (Ritalin LA)	\$	MTF-AS (Concerta)	\$	Atomoxetina (Strattera)	\$
País	Mg		Mg		Mg		Mg	
Chile <sup>1</sup>	10	36	20,30,40	87-99	18, 27, 36, 54	80-150	10,18,25,40,60	27-51
Nicaragua <sup>2</sup>	10	3.3	XX		18,27,36,54	56-80	XX	
Costa Rica <sup>3</sup>	10	3.5	XX		18,27,36,54	70	10,25,40	122
Perú <sup>4</sup>	10	17.5	20	38	18	77	25	63
Uruguay <sup>5</sup>	10	12	20	40	18,36	100-120	XX	
Argentina <sup>6</sup>	10	21	20,30,40	66-73	18,36,54	63-123	25,40,60	65
Colombia <sup>7</sup>	10	10	20 y 30	95-110	18 y 36	138-159	10,18,25,40,60	60-150
México <sup>8</sup>	10	10	20, 30, 40	40-50	18,27,36,54	71-110	10,18,25,40,60	75-110
Bolivia <sup>9</sup>	10	15	XX		18,27	90- 120	25, 40, 60	36-90

1.- Chile cuenta con imipramina 25mg, metanfetaminas de 5 y10 mg y anfebutamona de 150, Modafinil 100, 200mg, Risperidona 1, 2, 3mg. Presentación en Gotas 1mg por ml, Clonidina 0.1 mg, Guanfacina No disponible en Chile, existen copias de MTF-AI, MTF-AR, Atomoxetina.

2.- Nicaragua cuenta con imipramina 10 y 25mg, No cuenta con anfetaminas, clonidina, guanfacina ni modafinil, anfebutamona de 150, Risperidona 1, 2, 3mg. Presentación en Gotas 1mg por ml, existen copias de MTF-AI. Dificultad con el abastecimiento.

3.- Costa Rica cuenta con imipramina 10 y 25mg, No cuenta con anfetaminas, clonidina, guanfacina ni modafinil, anfebutamona de 150, Risperidona 1, 2, mg. Presentación en Gotas 1mg por ml, no existen copias.

4.- Perú no cuenta con imipramina, metanfetaminas ni guanfacina, anfebutamona de 150, Modafinil 100mg, Risperidona 1, 2, 3mg. Clonidina 0.1 mg, existen copias de MTF-AR, Atomoxetina. Dificultad en el abastecimiento.

5.- Uruguay cuenta con imipramina 25mg, no cuenta con metanfetaminas, anfebutamona ni guanfacina, existe Modafinil, Risperidona 1, 3mg. Presentación en Gotas 1mg por ml, Clonidina 0.1 mg, existen copias de MTF-AI, Existe Atomoxetina como Abretia de 18, 25, 40 y 60mg. Dificultad con el abastecimiento.

6.- Argentina cuenta con imipramina 10 y 25mg, no cuenta con metanfetaminas, clonidina ni guanfacina, anfebutamona de 150, Modafinil 200mg, Risperidona 1, 2, 3 y 4mg. Presentación en Gotas 1mg por ml, Clonidina 0.1 mg, existen copias de MTF-AI, MTF-AR, Atomoxetina.

7.- Colombia cuenta con imipramina 10 y 25mg, no cuenta con metanfetaminas ni guanfacina, anfebutamona de 150, Modafinil 200mg, Risperidona 1, 2mg. Presentación en Gotas 1mg por ml, Clonidina 0.1 mg, No existen copias.

8.- México cuenta con imipramina 10, 25 y 50mg, no cuenta con metanfetaminas ni guanfacina, anfebutamona de 150 y 300mg, Modafinil 100mg, Risperidona 1, 2, 3mg. Presentación en Gotas 1mg por ml, Clonidina 0.1 mg, existen copias de MTF-AI, MTF-AR.

9.- Bolivia cuenta con copias de MTF- AI y Atomoxetina.

\* La presentación de Metilfenidato liberación larga (METADATE CD-EQUASYM) solo se encuentra disponible en México y EUA en presentaciones de 10,20 y 30 mg.

### **TABLA 1: MAPA FARMACOLÓGICO DE TDAH EN LATINOAMÉRICA. COSTOS EN DOLARES AMERICANOS.**

De los 19 países encuestados, se obtuvo información de 9 países de latinoamérica así como de Estados Unidos, encontrando solo una disponibilidad del 100% de MTF de acción rápida y MTF OROS; sin embargo no se cuenta con todas las presentaciones de este último.

## **REVISIÓN NARRATIVA DE LOS MEDICAMENTOS PARA TDAH Y SU EXISTENCIA EN LATINOAMÉRICA**

### **Estimulantes:**

#### Metilfenidato

El tratamiento farmacológico más estudiado y que ha demostrado mayor eficacia para el TDAH es el uso de estimulantes. El metilfenidato (MTF) es un estimulante leve del SNC con efectos más prominentes en las actividades mentales que en las motoras (9). El mecanismo de acción de esta sal se da primordialmente por medio del bloqueo del transportador de dopamina, lo que incrementa la cantidad de dopamina en el espacio sináptico (10,11).

El MTF ha sido aprobado por la FDA para usarse en pacientes a partir de los 6 años de edad, aunque se ha estudiado en pacientes a partir de los 20 meses <sup>(12)</sup>.

Una de las desventajas del MTF de liberación inmediata (MTF AI) es que su vida media es corta (aproximadamente de 4 horas), por lo que requiere ser administrado dos a tres veces a día <sup>(13)</sup>. El MTF esta recomendado como fármaco de primera línea en preescolares (posterior a medidas psicoeducativas), escolares y adolescentes <sup>(7)</sup>.

Efectos adversos de los estimulantes:

Todos los estimulantes sean de acción inmediata o prolongada comparten ciertas desventajas. Pueden ser abusados por el paciente y pueden ser utilizados por el mercado ilegal, Por lo tanto representan un riesgo a la salud pública <sup>(8)</sup>.

Los efectos adversos como insomnio, pérdida de apetito, retardo en el crecimiento, dolor abdominal y ocasionalmente disforia, tics o agitación, en ocasiones pueden ser inaceptables <sup>(8)</sup>.

Una de las mayores preocupaciones es su efecto sobre la talla. Se ha mostrado una disminución en el crecimiento de aproximadamente 0.75cm en un plazo de 2 años. El uso intermitente de MTF, suspendiéndolo cuando el niño o adolescente no acude a la escuela, permanece como una propuesta <sup>(18)</sup>.

Uno de los temas que han provocado controversia, en particular en el medio no médico, es el potencial adictivo del MTF. Estudios que han empleado la Tomografía por emisión de positrones para comparar la farmacocinética y farmacodinamia del MTF contra cocaína han encontrado que el transportador de dopamina tiene mayor afinidad por la cocaína, que ésta llega con mayor rapidez al SNC y que las dosis terapéuticas del MTF no bloquean el DAT en el nucleo

acumbens (estructura anatómica relacionada con el reforzamiento) <sup>(13)</sup>. Esta evidencia muestra que el MTF no tiene potencial de abuso.

Por otro lado, existen estudios de seguimiento a largo plazo que muestran que los pacientes con TDAH en tratamiento con MTF corren menor riesgo de consumir sustancias que los pacientes no tratados <sup>(19, 20)</sup>.

## Ritalin

El metilfenidato se absorbe de forma rápida y casi completa después de la administración oral, las concentraciones plasmáticas alcanzan su nivel máximo en promedio 1 a 2 horas después de la administración, se elimina del plasma con una vida media de 2 horas.

Estudios actuales en niños han determinado que dosis entre 0.3-1.0 mg/kg/día mejoran tanto el desempeño académico-cognitivo como el conductual, manifiesta efectos clínicos 30-45 minutos después de la ingestión y se extienden por un máximo de 4 horas.

Este medicamento constituye una opción disponible en latinoamérica, ya que todos los países estudiados cuentan con él.

## Ritalin LA

Incluye una mezcla de liberación inmediata y prolongada utilizando el sistema de absorción esferoidal tras la administración oral (Spheroidal Oral Drug Absorption System, SODAS). Tiene aproximadamente proporciones de 50-50 de liberación inmediata y prolongada <sup>(8)</sup>.

El Ritalin LA presenta una menor duración de acción que Concerta XL (aproximadamente 8 horas) pero un mayor efecto en las primeras 4-5 horas

inmediatas tras la administración de la dosis. Existe una variación de la duración entre individuos (14).

Ritalin LA es administrado una vez al día, las recomendaciones son iniciar a una dosis de 10 mg una vez al día, con incremento de 20 mg semanales hasta un máximo de 60mg/día. La ventaja de Ritalin LA es que la cápsula puede ser abierta y verter el contenido en comida sin perder su acción (8).

No se encuentra disponible en todos los países de latinoamérica así como tampoco se cuenta con todas las presentaciones (tabla 1).

#### Metadate CD

Metadate CD contiene gránulos de liberación inmediata (70%) y de liberación extendida (30%) por lo que la concentración plasmática presenta una curva inicial pronunciada y posteriormente una porción de aumento, que se presenta aproximadamente a las tres horas después de la administración, seguida por una disminución paulatina.

Se ha demostrado que una sola dosis matutina de Metadate CD es suficiente para un efecto tanto matutino como vespertino. La disponibilidad de este fármaco en latinoamérica es escasa ya que solo México cuenta con éste.

#### Concerta Oros

Concerta Oros utiliza el sistema de liberación osmótica tras la administración oral (Osmotic Release Oral System, OROS), el cual fue diseñado para permitir una duración del efecto por 12h. Se ha demostrado que Concerta Oros es tan efectivo como el MTF de acción rápida 3 veces al día (15,16).



Después de la administración oral de Concerta Oros, las concentraciones plasmáticas de MTF se elevan y alcanzan concentraciones máximas iniciales en 1 a 2 horas, posteriormente las concentraciones incrementan gradualmente debido a la liberación lenta por el sistema OROS (17).

Concerta Oros se encuentra disponible en presentaciones de 18, 27, 36 y 54mg. Las tabletas son administradas via oral una vez al día, deben ser deglutidas enteras sin destruirlas. Se recomienda una dosis inicial de 18mg con incrementos equivalentes cada semana hasta una dosis máxima de 54mg pero estas recomendaciones no toman en cuenta el peso por lo que se pueden recomendar dosis máximas de 2mg/kgd (8).

Concerta Oros fue uno de los medicamentos que se encontró en todos los países estudiados, sin embargo no se cuenta con todas las presentaciones, gran parte no cuenta con presentaciones de 27 y 54mg limitando su uso.

### Anfetaminas

Las anfetaminas son agentes adrenérgicos sintéticos que bloquean la recaptura de dopamina y norepinefrina de la sinapsis. Incrementan las concentraciones de dopamina y norepinefrina en la corteza cerebral y la sustancia reticular ascendente.

Son un potente estimulante del sistema nervioso central, mejoran el estado de vigilia, aumentan los niveles de alerta y la capacidad de concentración, favorecen las funciones cognitivas superiores, como la atención y la memoria; reducen los niveles de impulsividad (39).

El inicio de la acción terapéutica se manifiesta de los 30 a 60 minutos posteriores a su ingesta. La vida media de eliminación es de unas 10 horas.

La dosis inicial es de 0.1-0.3mg/kg/dosis con incrementos semanales, dosis respuesta. Se recomiendan de una a 2 tomas por día. Dosis máxima recomendada 40 mg/día.

Sólo algunos países de Latinoamérica como Chile cuentan con anfetaminas, el resto de los países estudiados no cuenta con estos medicamentos.

## **Medicamentos No estimulantes**

### Atomoxetina

La atomoxetina es un bloqueador selectivo del transportador de noradrenalina, es metabolizado por la enzima del citocromo P450 2D6, las personas con bajos niveles de actividad de dicha enzima metabolizan el fármaco de una manera más lenta y pueden requerir menores dosis. Los fármacos que inhiben al P450 2D6 (como fluoxetina) pueden conducir a niveles séricos elevados de Atomoxetina y requerir ajustes en la dosis <sup>(8)</sup>.

El efecto total del medicamento aparece sólo hasta después de la sexta a octava semana de tratamiento; pero se puede esperar una respuesta a partir de la cuarta semana <sup>(8)</sup>.

Como los estimulantes, La atomoxetina esta indicada como una parte integral en el tratamiento multimodal del paciente con TDAH. Se encuentra disponible en cápsulas de 10, 18, 25, 40 y 60mg pero no todos los países cuentan con todas las presentaciones.

Se recomienda una dosis inicial de 0.5mg/kgd con incrementos hasta una dosis maxima de 1.8mg/kgd, administrado una vez al día o en dos tomas. La

atomoxetina ha mostrado efectividad a corto y largo plazo en el tratamiento del TDAH en niños a partir de los 6 años, adolescentes y adultos (21,22).

Entre las ventajas de este fármaco se encuentran la posibilidad de administrarlo en una sola toma (23), su bajo potencial cardiotoxico y el hecho de que no afecta el crecimiento. Otra ventaja es la reducción de tics y síntomas ansioso-depresivos que se pueden encontrar como comorbilidad del TDAH (24).

Se encuentra en gran parte de los países Latinoamericanos, sin embargo, al igual que Concerta, no se encuentran todas sus presentaciones, limitando su uso.

### Modafinil

Este es un fármaco químicamente distinto, establecido para la promoción del estado de despierto, con una acción activadora de la corteza frontal no dopaminérgica (8). El efecto es aparente tras una semana de tratamiento.

Se encuentran presentaciones de 100 y 200mg. La dosis recomendada es alrededor de 350mg en niños mayores de 12 años. No se encuentra como tratamiento de elección en las recomendaciones europeas para el TDAH, sin embargo puede ser considerado en caso de pacientes refractarios a otros tratamientos (8).

Este medicamento ha mostrado un efecto terapéutico sobre los síntomas del TDAH en estudios abiertos y comparativos contra placebo (25), y ha sido aprobado por la Secretaría de Salud para tratar el TDAH en pacientes mayores de cinco años.

Este medicamento no se encontró en todos los países latinoamericanos estudiados.

## Efectos adversos de medicamentos no estimulantes

Los efectos adversos comunes para Strattera incluyen náusea, sedación, pérdida de apetito <sup>(26)</sup>, otros incluyen boca seca, insomnio, constipación y cambios de humor. La mayoría de estos efectos disminuyen posterior al primer mes de tratamiento <sup>(8)</sup>.

A diferencia de los estimulantes, existe evidencia que Strattera no tiene potencial de abuso ni efectos a largo plazo sobre la talla <sup>(27)</sup>.

### **Otros medicamentos:**

#### Antidepresivos triciclicos

Estos agentes, que dentro de su mecanismo de acción se encuentra la recaptura de noradrenalina, han mostrado su utilidad en el manejo de pacientes con TDAH y conductas disruptivas. Se han aprobado para utilizarse en pacientes a partir de los 6 años de edad.

Entre las ventajas de su uso está su vida media larga, administrándose de una a dos dosis por día. Se ha descrito que estos agentes pueden reducir la gravedad de los tics comorbidos al TDAH <sup>(28)</sup>. La mayor desventaja son sus efectos colaterales, en particular la prolongación del tiempo de repolarización cardiaca, asociado a muerte súbita.

El medicamento estudiado dentro de esta familia fue la imipramina. De los países estudiados, solo en Perú no se encontró, la mayoría cuenta con el medicamento original, en el resto se encuentran copias.

### Clonidina:

Es una agonista de los receptores alfa 2 noradrenérgicos. Estudios con animales han demostrado que la estimulación de estos receptores en la corteza prefrontal surte efecto benéfico en la memoria de trabajo y en la regulación de la atención, así como una disminución de la actividad (29).

En el nivel clínico, los ensayos abiertos y controlados con placebo han mostrado los efectos terapéuticos de este agente para controlar la impulsividad, la agresividad y la hiperactividad en pacientes a partir de los 3 años, con un efecto moderado (30).

La administración de este medicamento requiere un seguimiento minucioso de sus efectos colaterales; los más comunes son la somnolencia, la bradicardia y la hipotensión (31, 32).

La clonidina no se encuentra en todos los países latinoamericanos.

### Risperidona

Es un antipsicótico atípico que ha mostrado eficacia para el manejo de conductas impulsivas y agresividad; se recomienda para pacientes que padecen TDAH comórbido con trastorno disocial (33). La risperidona ha sido aprobada por la FDA para usarse en pacientes a partir de los 15 años.

La risperidona fue uno de los fármacos que encontramos se encuentra disponible en todos los países latinoamericanos estudiados.

## COSTOS DE LOS FÁRMACOS

En La tabla 1 se encuentran los costos de los fármacos mayormente utilizados en el tratamiento del TDAH. Esta información debe ser vista solo como una guía; el mayor costo de los medicamentos de liberación prolongada contra los de liberación inmediata son menores cuando otros factores son tomados en cuenta como el mayor número de dosis que requieren estos últimos.

Se encontró una gran variabilidad en los costos dentro de los países estudiados, siendo el MTF de acción rápida el de menor costo con una gran diferencia de países centroamericanos a comparación de los sudamericanos.

En comparación con otros países (tabla 2) el precio promedio de algunos medicamentos utilizados en latinoamérica son similares a los de países de primer mundo como E.U.A y Europa.

Fármaco	MTF-AI (Ritalin) Mg	\$	MTF-AR (Ritalin LA) Mg	\$	MTF-AS (Concerta) Mg	\$	Atomoxetina (Strattera) Mg	\$
Latinoamérica	10	14	30	75	36	100	40	121
E.U.A	10	18	30	85	36	110	40	134
Alemania			30	57	36	105	40	127
Inglaterra			30	34	36	65	40	105

Tabla 2: Costos promedio en latinoamérica; costos en EUA y Europa (Inglaterra y Alemania, datos modificados de Banaschewski T y cols. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2006.

## DISCUSIÓN

El TDAH es reconocido a nivel mundial como un problema de salud pública por sus repercusiones en la vida académica, laboral, social y de salud y esto agrava las condiciones socioeconómicas del individuo de por sí ya precarias en nuestros países latinoamericanos. Por lo menos 36 millones de personas en latinoamérica tienen TDAH y sólo menos del 10% de ellos reciben un tratamiento multidisciplinario adecuado (7).

Los costos directos e indirectos del TDAH en Latinoamérica son altos, tanto para el individuo, la familia y la sociedad y estos pueden ser reducidos con un efectivo control de los procesos diagnósticos y terapéuticos implementados.

Existen recomendaciones para el tratamiento del TDAH (7,8) donde se muestra evidencia de que los fármacos de liberación prolongada son superiores al placebo, equivalentes a múltiples dosis de MTF acción rápida pero con mejor tolerancia y mayor apego; sin embargo, uno de los mayores problemas es el costo (34) y la disponibilidad en los diferentes países de la región.

En comparación con países del primer mundo, el costo de los medicamentos para el TDAH en latinoamérica no varía mucho, sobre todo en los observados en países europeos. Tomando en cuenta las condiciones económicas de los países latinoamericanos en comparación con otras regiones del mundo, el costo de tratamiento para un paciente con TDAH en nuestros países es tiene una repercusión considerablemente mayor en comparación con países de primer mundo.

En algunos estudios y recomendaciones mundiales, como en el estudio realizado por T. Banaschewski y cols, se sugiere que en caso de que el tratamiento para TDAH se elija un preparado de larga acción, se incie con MTF

de liberación extendida y si no hay respuesta se cambie a Strattera <sup>(8)</sup>, lo cual no es factible en muchos países de la región debido a que carecen de dosis o de medicamentos y que para alcanzar estas recomendaciones se tiene que complementar con varias cajas, incrementando más el costo o impidiendo seguir la guía internacional de manera cabal; por lo que aunado al alto costo de estos fármacos es difícil iniciar o mantener el tratamiento con estos medicamentos.

Los algoritmos actuales para el tratamiento del TDAH en latinoamérica recomiendan en la Etapa 1 de tratamiento farmacológico para preescolares el inicio con MTF de acción rápida <sup>(35)</sup>; para escolares el inicio de MTF de acción rápida y en caso y en caso de no obtener respuesta el cambio a MTF de acción prolongada o anfetaminas <sup>(36)</sup>; para adolescentes el uso de MTF de acción prolongada o anfetaminas <sup>(37)</sup>; para adultos el uso de MTF de acción inmediata o prolongada o el uso de Atomoxetina <sup>(38)</sup>. A pesar de que las recomendaciones son para latinoamérica, al igual que con las guías internacionales, la posibilidad de iniciar o mantener un tratamiento farmacológico adecuado se dificulta debido al costo elevado y la baja disponibilidad de estos fármacos en nuestros países.



## CONCLUSIONES

- La carencia de medicamentos, presentaciones y disponibilidad de los medicamentos para el TDAH en Latinoamérica repercute de manera considerable en recibir tratamientos adecuados y sostener por tiempo necesario el tratamiento, lo cual influye en la reintegración de los pacientes a la sociedad, provocando una repercusión socio-económico-cultural en estas.
- Se debe pretender que todos los medicamentos para el TDAH estén disponibles en todos los países de Latinoamérica así como sus diferentes presentaciones.
- Siguiendo las recomendaciones de la declaración del TDAH en Cartagena (2009) se debe procurar mejorar la disponibilidad y accesibilidad de estos medicamentos a toda la población, favoreciendo que no existan barreras socioculturales para poder llevar a cabo un tratamiento adecuado.
- Tomando en cuenta que las condiciones económicas de los países latinoamericanos no son las mismas que las de países de primer mundo, el costo de los medicamentos debería ser evaluado en ese sentido, para favorecer la continuidad del tratamiento en nuestros países.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007;164:942–948.
2. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Diagnosis and treatment of attention-deficit/ hyperactivity disorder (ADHD). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 39:182–188.
3. Pliszka S. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46:894–921.
4. Stein MA. Innovations in attention-deficit/hyperactivity disorder pharmacotherapy: long-acting stimulant and nonstimulant treatments. *Am J Manag Care* 2004; 10: S89-98.
5. Turner D. A review of the use of modafinil for attention-deficit hyperactivity disorder. *Expert Rev Neurother*. 2006; 6: 455-68.
6. Gilmore A, Milne R. Methylphenidate in children with hyperactivity: review and cost- utility analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2001; 10: 85-94.
7. Barragán E, De la Peña F, Ortiz S y cols. Primer Concenso Latinoamericano sobre el TDAH. *Bol Med Hosp Infant*, 64: 323-346, 2007.
8. Banaschewski T y cols. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2006.
9. Taylor E y cols. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder- first

upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004, 13 (Suppl 1): 17-30.

10. Overtom CCE, Verbaten MN, Kemner C, Kenemans y cols.: Effects of Methylphenidate, desipramine, an L- Dopa on attention and inhibition in children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Behav Brain*, 145:7-15, 2003.

11. Rohde LA, Roman T, Hutz MH: Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: Current aspects on pharmacogenetics. *Pharmacogenomics J*, 3:11-13, 2003.

12. Ulloa R, Arroyo E, Ávila J, De la Peña F y cols. Algoritmo del tratamiento para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad en niños y adolescentes. *Salud Mental*, 5, 2005.

13. Swanson JM, Volkow ND: Serum an brain concentrations of methylfenidate: Implications for use and abuse. *Neurosci Biobehav Rev*, 27: 615-621, 2003.

14. López F, Silva R, Pestreich L, Muñiz R. Comparative efficacy of two once daily methylphenidate formulations (Ritalin LA and Concerta) and placebo in children with attention defficit hyperactivity disorder across the school day. *Paediatr Drugs* 5:545- 555.

15. Wolraich ML, Greenhill LL, Pelham W et al. Randomized, controlled trial of oros methylphenidate once a day in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 108:883- 892, 2001.

16. Pelham WE, Gnagy EM, Burrows-Maclean L, Williams A et al. Once a-day Concerta methylphenidate in laboratory and natural settings. *Pediatrics* 107:E105.

17. Swanson J, Gupta S, Lam A, Shoulson I, Lerner M, Modi N, Lindermulder E, Wigal S. Development of a new once-a-day formulation of methylphenidate for the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder: proof-of-concept and proof-of-

product studies. *Arch Gen Psychiatry* 60:204-211, 2003.

18. MTA Cooperative Group: National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD Follow-Up: Changes in effectiveness and growth after the end of treatment. *Pediatrics*, 113:762-769, 2004.

19. 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*, 111:97-109, 2003.

20. Faraone SV, Wilens T: Does stimulant treatment lead to substance use disorders. *J Clin Psychiatry*, 64:9-13, 2003.

21. Kratochvil CJ, Heiligenstein JH, Dittman R, Spencer TJ y cols: Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: A prospective, randomized, open-label trial. *J Am Child Adolesc Psychiatry*, 41:776-784, 2002.

22. Michelson D, Faries D, Wernicke J, Kelsey D y cols.: Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics*, 108:1-9, 2001.

23. Banaschewski T, Roessner V, Dittman RW, Santosh PJ, Rothenderger A: Non-stimulant medications in the treatment of ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 13:102-116, 2004.

24. Perwin AR, Faries DE, Kratochvil CJ, Sumner CR y cols.: Improvement in health-related quality of life in children with ADHD: An analysis of placebo controlled studies of Atomoxetine. *J Dev Behav Pediatr*, 25:264-271, 2004.

25. Rugino TA, Samscock TC: Modafinil in children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Pediatr Neurol*, 29: 136-142, 2003.

26. Wernicke JF, Kratochvil CHJ: Safety profile of atomoxetine in the treatment of children and adolescents with ADHD. *J Clin Psychiatry*, 63:50-55, 2002.
27. Spencer T, Biederman J, Abikoff HB, Pliszka SR, Boellner SW, Lopez FA, Read SC, Tulloch SJ. Safety and efficacy of mixed amphetamine salts extended release in children and adolescents with oppositional defiant disorder. 157th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, New York 2004.
28. Pliszka SR: Non-stimulant treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *CNS Spect*, 8:253-258, 2003.
29. MA CL, Arnsten AF, LI BM: Locomotor hyperactivity induced by blockade of prefrontal cortical Alpha2-adrenoceptors in monkeys. *Biol Psychiatry*, 57:192-195, 2005.
30. Ingrassia A, Turk J: the use of clonidine for severe and intractable sleep problem in children with neurodevelopmental disorders-a case series. *Eu Child Adolesc Psychiatry*, 14:34-40, 2005.
31. Connor DF, Fletcher KE, Swanson JM. A metaanalysis of clonidine for symptoms of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *J Am, Acad Child Adolesc Psychiatry*, 38:1551-1559, 1999.
32. Klein-Schwartz W: Trends and toxic effects from pediatric clonidine exposures. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 156:392-396, 2002.
33. Kutcher S, Aman M, Brooks SJ, Buitelaar J y cols. International consensus statement on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Clinical implications and treatment practice suggestions. *Eur Neuropsychopharmacol*, 14:11-28, 2004.

34. King S, Griffin S, Hodges Z, Weatherly H y cols. Methylphenidate, dexamfetamine and atomoxetine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children. Centre for Reviews and Dissemination, 2004.
35. Palacio Juan David, Ruiz-García Matilde y cols. Algoritmo de Tratamiento Multimodal para Preescolares Latinoamericanos con Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad. Salud Mental. vol. 32 (Supl 1.): 3-16, Sep-Oct, 2009.
36. De la Peña Olvera Francisco, Barragán Pérez Eduardo y cols. Algoritmo de Tratamiento Multimodal para Escolares Latinoamericanos con Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad. Salud Mental. vol. 32 (Supl 1.): 17-29, Sep-Oct, 2009.
37. Palacios Cruz Lino, Zavaleta Ramírez y cols. Algoritmo de Tratamiento Multimodal para Adolescentes Latinoamericanos con Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad. Salud Mental. vol. 32 (Supl 1.): 31-44, Sep-Oct, 2009.
38. Ortiz León Silvia, Lichinsky Alicia y cols. Algoritmo de Tratamiento Multimodal para Adultos Latinoamericanos con Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad. Salud Mental. vol. 32 (Supl 1.): 45-53, Sep-Oct, 2009.
39. Biederman J, Lopez F, Boellner S. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of SLI381 (Adderall XR) in children with attention deficit hyperactivity disorder. Pediatrics;110:258-266, 2002.
40. Profirio, H., Fernandes, J. B. y Borges, L. (1998). A intervenção psicofarmacologica na perturbação da hiperactividade com defice da atenção. Psychologica. Revista da Faculdade de Psicologia e de Ciencias da Educação de Coimbra, 201-207.

41. Organización Mundial de la Salud. (1967). The ICD-8 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic criteria for research. Ginebra.
42. Morgan, A. E., Hynd, G. W., Riccio, C. A. y Hall, J. (1996). Validity of DSM-IV ADHD predominantly inattentive and combined types, relationship to previous DSM diagnoses subtype differences. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35, 3, 325-333.
43. Zentall, S. S., Hall, A. M. y Lee, D. L. (1998). Attentional focus of students with hyperactivity during a word- search task. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 26, 5, 335-343.
44. McBurnett, K., Pfiffner, L. J., Willcutt, E., Tamm, K., Lerner, M., Ottolini, Y. L. y Furmna, M. B. (1999). Experimental cross validation of DSM-IV types of attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 38, 17-24.
45. Rosselló, J. (1998). *Psicología de la atención. Introducción al estudio del mecanismo atencional*. Madrid: Pirámide.
46. López, C. y García, J. (1997). *Problemas de atención en los niños*. Madrid: Pirámide.
47. Broader, D. A. y Pond, M. (2001). The development of selective attention in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 29, 229-239.
48. Douglas, V. I., Barr, R. G., Desilets, J. y Sherman, E. (1995). Do high doses of stimulants impair flexible thinking in attention deficit hyperactive disorder? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 34, 7, 877-885.

49. Barkley, R. A., DuPaul, G. J. y McMurray, M. B. (1990). Comprehensive evaluation of attention deficit disorder with and without hyperactivity as defined by research criteria. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 58, 6, 775-789.