

TRASTORNO POR
DÉFICIT ATENCIONAL
CON HIPERACTIVIDAD
(TDAH) EN ADULTOS.
CLÍNICA, TRATAMIENTO
PSICOFARMACOLÓGICO
Y PSICOSOCIAL

María Beatriz Moyano



CONSIV[®]
METILFENIDATO 18-27-36-54 mg

Tratamiento de primera elección,
con una única toma diaria
que permite incrementar el grado
de atención y rendimiento por
12 horas logrando mayor
adherencia por su simplicidad
posológica.¹⁻²



BIBLIOGRAFÍA: 1. Biederman J et al Evidence-based pharmacotherapy for attention-deficit hyperactivity disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology* (2004), 7, 77-97. 2. Biederman J et al. Efficacy and Safety of Ritalin[®] LATM, a New, Once Daily, Extended-Release Dosage Form of Methylphenidate, in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Pediatr Drugs* 2003; 5 (12) 833-841.



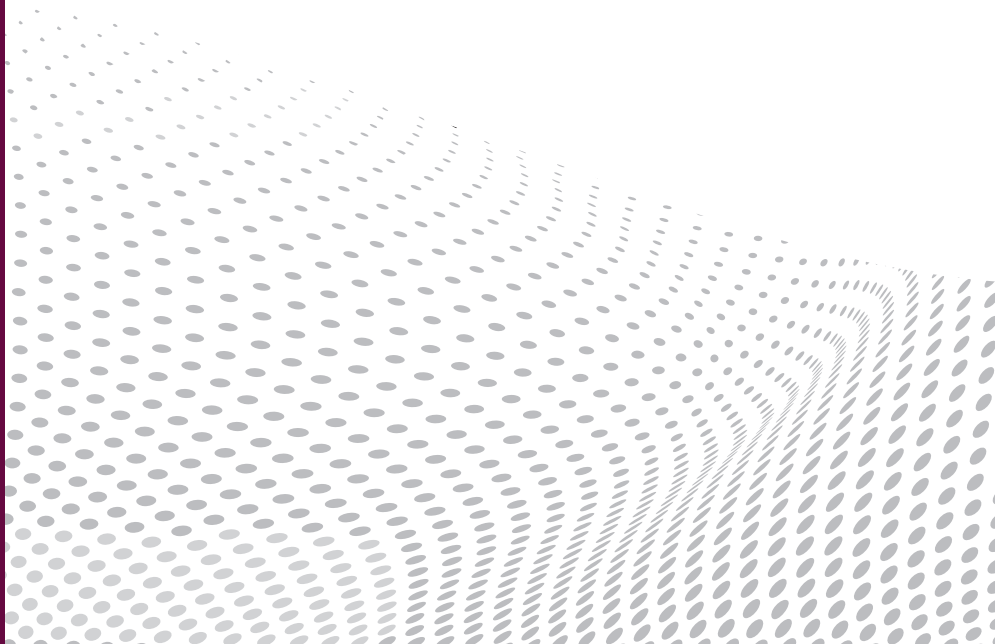
Línea
Neurociencias



TRASTORNO POR DÉFICIT ATENCIONAL CON HIPERACTIVIDAD (TDAH) EN ADULTOS. CLÍNICA, TRATAMIENTO PSICOFARMACOLÓGICO Y PSICOSOCIAL

María Beatriz Moyano

Directora del Centro Interdisciplinario de Tourette,
TOC, TDAH y Trastornos Asociados.
Investigadora Principal del Instituto de Formación de Postgrado
de la Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA).
Magister en Psicofarmacología y Neurociencias
(Universidad Favaloro).



CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	3
BASES NEUROBIOLÓGICAS Y ETIOPATOGENIA DEL TDAH ADULTO	4
EPIDEMIOLOGÍA	5
GÉNERO	6
EL TDAH A LO LARGO DE LA VIDA: DEL NIÑO AL ADULTO CON TDAH	6
RASGOS CLÍNICOS DEL TDAH DEL ADULTO	7
IMPACTO DE LOS CRITERIOS DSM-5 EN EL DIAGNÓSTICO DE TDAH EN ADULTOS	10
DIAGNÓSTICO DEL TDAH DEL ADULTO	11
TRATAMIENTO	14
ESTIMULANTES EN EL TRATAMIENTO DEL TDAH DEL ADULTO	
EL METILFENIDATO EN EL TRATAMIENTO DEL TDAH DEL ADULTO	
INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS	
EVENTOS ADVERSOS	
CONCLUSIONES	18
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19

TRASTORNO POR DÉFICIT ATENCIONAL CON HIPERACTIVIDAD (TDAH) EN ADULTOS. CLÍNICA, TRATAMIENTO PSICOFARMACOLÓGICO Y PSICOSOCIAL

María Beatriz Moyano

Introducción

El Trastorno por Déficit Atencional con Hiperactividad (TDAH) es una afección de inicio infantil, de base neurobiológica que afecta a aproximadamente el 5.9% de niños y adolescentes (Willcut, 2012; Polanczyk, 2014) y al 4.4% de adultos (Kessler, 2006).

El TDAH se caracteriza por un patrón persistente de niveles de inatención y/o hiperactividad-impulsividad que interfieren en el funcionamiento y el desarrollo (APA, 2014). Es uno de los trastornos de inicio infantil más frecuentes y más investigado, acompañándose generalmente de deterioro en los contextos educacional, social y ocupacional a lo largo de la vida, y conduciendo a un significativo sufrimiento emocional tanto para los pacientes como para sus familias (Kieling, 2010).

Aunque anteriormente se pensaba que el TDAH remitía antes o durante la adolescencia, estudios de seguimiento a largo plazo en niños y estudios retrospectivos de adultos con TDAH demuestran que el trastorno a menudo persiste en la edad adulta (Faraone, 2006; Jain, 2017; Bahn, 202). Sin embargo el TDAH muchas veces es subdiagnosticado en dicha etapa. Una de las razones a las que se adjudica este subdiagnóstico son los cambios que sufre su sintomatología a lo largo del desarrollo, volviéndose, con el paso del tiempo, un trastorno más cognitivo que conductual (Primich, 2012). Asimismo, su presentación clínica es heterogénea (a predominio desatento, a predominio hiperactivo/im-

pulsivo o combinado), y existen con frecuencia formas subsindromáticas que hacen su diagnóstico aún más complejo. Otra de las principales barreras para su detección es que el TDAH a lo largo de toda la vida se presenta casi siempre en comorbilidad con otros trastornos neuropsiquiátricos del desarrollo (por ej.: TOC, Síndrome de Tourette), y otros trastornos psicopatológicos (por ej.: ansiedad y depresión) (Magnin, 2017), junto a los cuales puede quedar enmascarado o subestimado.

Por tratarse de un trastorno neuropsiquiátrico del desarrollo, su abordaje debe ser necesariamente interdisciplinario, incluyendo en su evaluación y tratamiento a pediatras, neurólogos, psiquiatras, neuropsicólogos, terapeutas ocupacionales, entre otros especialistas (Koolwijk, 2014).

Un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado durante la infancia son factores claves para maximizar los resultados positivos y minimizar los efectos negativos a largo plazo del TDAH en la edad adulta. Sin embargo, aun cuando se detecte en edad adulta el TDAH puede ser tratado con efectividad. Desafortunadamente, a pesar de su alta prevalencia en población adulta, el TDAH como diagnóstico está recién emergiendo en los servicios de salud mental adulta. Dada la alta carga que es capaz de ocasionar a través de sus múltiples niveles de deterioro y el gasto público que implica (Kooij, 2019; Faraone, 2021), deben realizarse esfuerzos por concientizar a los clínicos acerca de su diagnóstico y tratamiento.

El tratamiento del TDAH en el adulto debe seguir un abordaje multimodal y multidisciplinario, e incluye psicoeducación, farmacoterapia, terapia cognitivo conductual (TCC) y *coaching* para

TDAH. Idealmente se debe incluir a la pareja y familia, y en algunos casos de severos problemas vinculares puede requerir terapia familiar sistémica.

A raíz de los hallazgos de investigación genética y de la respuesta farmacoterapéutica a inhibidores de la receptación de dopamina (DA) y de noradrenalina (NA), se hipotetiza que el TDAH involucra una desregulación en la neurotransmisión dopaminérgica y noradrenérgica, y los tratamientos farmacológicos efectivos para ADHD apuntan a estas vías en la CPF.

Los fármacos efectivos para el tratamiento del TDAH, se dividen en dos grupos: estimulantes (metilfenidato y anfetaminas) y no estimulantes (atomoxetina, y guanfacina y clonidina, ambas de liberación prolongada). Tanto las medicaciones estimulantes como las no estimulantes tienen posibles efectos colaterales que deben ser tenidos en cuenta y manejados.

Dada la capacidad de los estimulantes para aumentar la concentración de NA y DA, son la modalidad de tratamiento más elegida y estudiada para tratar el ADHD en adultos (Bolea-Alamanac, 2014; Jaeschke, 2021).

El metilfenidato (MTF) es el estimulante de mayor uso en TDAH. Hay una variedad de formulaciones de acción corta y de acción prolongada disponibles para usar en adultos. Al desarrollar un plan de tratamiento para adultos con TDAH es importante reconocer que las demandas de la vida adulta, tanto en el trabajo como en el hogar, requieren el control de los síntomas durante todo el día y hasta la noche, siendo a menudo preferible una formulación de medicamento de acción prolongada.

Existen importantes consideraciones de seguridad y tolerabilidad, incluido el potencial de dependencia de drogas y eventos cardiovasculares graves, que deben tenerse en cuenta antes de prescribir estimulantes.

Bases neurobiológicas y etiopatogenia del TDAH adulto

En consonancia con los hallazgos de anomalías en varios circuitos neurales en la investigación de los últimos años, el TDAH ha sido

incluido en la Quinta Edición del *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* (DSM-5) dentro de los trastornos del neurodesarrollo. Los estudios de neuroimágenes estructurales de adultos con TDAH mostraron anomalías en la sustancia gris en varias áreas corticales incluyendo la frontal derecha y las áreas prefrontales (CPF), la corteza cingulada anterior (CCA), los ganglios basales (GB) y el cerebelo, y, también se observó una reducción del espesor de la corteza cerebral (Jain, 2017). Sin embargo, el último metaanálisis (MTA) conducido por el consorcio ENIGMA- ADHD no halló diferencias significativas en la estructura cerebral entre adultos con TDAH y controles, pero sí en niños con TDAH en áreas subcorticales, tales como el núcleo accumbens, la amígdala, el núcleo caudado, el hipocampo, el putamen y el volumen intracraneal, indicando que estos cambios estructurales podrían disiparse con el correr de los años. Imágenes con difusor de tensor muestran anomalías micro estructurales difusas en la sustancia blanca fronto-occipital-temporal y en el cuerpo calloso con anomalías interhemisféricas. Hay también diferencias en la conectividad funcional a lo largo de múltiples regiones cerebrales en individuos cuyos síntomas TDAH persisten hasta la adultez (Jain, 2017). Los hallazgos en las neuroimágenes funcionales basadas en tareas y en estado de reposo son convergentes (Kooij, 2019). Los MTA muestran que el TDAH se asocia a disfunción en las redes neurales fronto-estriatales y fronto-cerebelosas implicadas en la función ejecutiva (FE), tales como la inferior frontal, dorsolateral prefrontal, fronto-estriatal, meso-córtico-límbicas y fronto-cerebelosas, y en las regiones cingulada anterior y parieto-temporal (Bahn, 2020). Más recientemente, la CPF, el caudado, y el cerebelo han emergido como áreas primarias deficitarias en el TDAH. Los estudios con PET en adultos muestran menor metabolismo de la glucosa en CPF y aumento de la unión al transportador de dopamina (DAT) en el caudado derecho (Kooij, 2019; Bahn, 2020). Se ha concluido que en el TDAH hay una disfunción significativa de los sistemas neurales involucrados en las funciones cognitivas de alto nivel, con hipoactivación de la

red fronto-parietal de control ejecutivo, el putamen, y la red atencional ventral, lo que es consistente con el modelo clásico de TDAH como un trastorno de deficiente activación fronto-estriatal (Kooij, 2019). Se ha hallado además hiperactivación de las regiones de las redes por default y visual. Similares hallazgos se hallan en los MTA que muestran una consistente hipoactivación de las redes fronto-estriatales durante tareas cognitivas, de las dorsolateral fronto-estriato-parietales durante tareas de atención, y de las fronto-cerebelosas en funciones de temporización (Kooij, 2019), además de activación anormalmente aumentada en regiones de la red por default. Estos hallazgos, en conjunto, sugieren, actualmente, que el TDAH se asocia con un defecto en la regulación de las relaciones entre la red por default y las de tareas positivas.

El TDAH es considerado hoy un trastorno neuropsiquiátrico del desarrollo heterogéneo y multifactorial. Si bien los mecanismos etiopatogénicos del TDAH aún no terminan de comprenderse en forma completa, se considera que están implicados en su etiopatogenia una predisposición genética (con varios genes implicados de pequeño tamaño), combinada con factores ambientales prenatales (bajo peso/prematuridad al nacer, exposición al tabaco, alcohol y drogas, hipertensión y estrés durante el embarazo) y perinatales (neurotóxicos, dietéticos, gran adversidad psicosocial, insulto neurológico o injuria cerebral traumática), todos ellos capaces también de interactuar entre sí, que determinan una desregulación neurobiológica a nivel cortico-subcortical responsable de su heterogeneidad clínica (Thapar, 2013; Faraone, 2021).

Existe un fuerte componente genético en el TDAH, observándose su herencia a lo largo de generaciones, con un riesgo 4 a 5 veces mayor en familiares de primer grado. Varios estudios en gemelos han mostrado alta heredabilidad estimada en el 70-80% (Faraone, 2010; Rikell, 2015; Kooij, 2019). Los primeros estudios genéticos de TDAH en niños informaron asociaciones con varios genes candidatos, siendo los más consistentes los genes del receptor de dopamina D4 y D5.

Los estudios revelan la participación de las vías de los neurotransmisores dopaminérgicos, noradrenérgicos, serotoninérgicos y glutamatérgicos, así como de los genes que intervienen en los mecanismos del neurodesarrollo (Magnin, 2017). Los hallazgos más recientes provienen de estudios de asociación genómica amplios (GWAS), el más reciente de los cuales incluyó más de 20.000 casos TDAH y 35.000 controles. Estos datos permitieron estimar que un 30% de la heredabilidad del TDAH se explica por variantes genéticas comunes. En total 12 loci alcanzaron significancia. Recientemente ha aumentado la identificación general de variantes genéticas raras de número de copias (CNVs) en adultos con TDAH (Bahn, 2020), incluyendo algunos genes colinérgicos y glutamatérgicos, pero estos hallazgos son aun inconsistentes y difíciles de verificar por su baja frecuencia en la población. Por otra parte, estudios moleculares genéticos en adultos con TDAH han hallado en forma preliminar una correlación genética entre el TDAH infantil y adulto del 80%, siendo este tipo de estudios muy prometedores (Kooij, 2019). De cara al debate de si existe un TDAH de inicio en la adultez, se requieren estudios genéticos separados para niños y adultos. Se ha encontrado, además, correlación genética entre TDAH y un rango de medidas como desempeño académico, depresión, obesidad, fumar y cáncer de pulmón. Esto confirma la naturaleza poligénica del TDAH (Kooij, 2019).

Epidemiología

La prevalencia estimada del TDAH en niños y adolescentes es de entre 3 y 5% (Polanczyk, 2015; Willcutt, 2012) y no varía con la localización geográfica (Xu, 2018).

Estudios longitudinales que usan una metodología estricta multimodal sugieren una tasa de persistencia del TDAH de la niñez a la adultez del 40 al 60% (Kessler, 2010; Adler, 2015; Magnin, 2017), existiendo otros más recientes que utilizaron datos de informantes que hablan de tasas de hasta 80% en poblaciones clínicas del subtipo combinado (Asherson, 2016). Los estudios muestran una tendencia a perderse o disimularse mejor la hiperactividad, persistiendo la impulsividad y el déficit atencional a lo largo de la vida

(Faraone, 2006; Lara, 2009; Cheung, 2015; van Lieshout, 2016). Amplios estudios realizados en alrededor de veinte países por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que involucraron una evaluación retrospectiva y estructurada de la prevalencia de TDAH estimada en adultos, hallaron entre 4.4 y 5.2% en adultos de entre 18 y 44 años de edad en los Estados Unidos, y, en promedio, 3.4 % en 10 países (desde 1.5% en Colombia y España hasta 7.3% en Francia) (Kessler, 2006; Adler, 2015), con un estudio más reciente que la estimó en 2.8% con un rango entre 1.4-3.6% (Fayyad, 2017), posicionando a esta afección como un problema de salud pública. Por otra parte, hay un número creciente de adultos mayores de 50 años que consultan para recibir evaluación por TDAH por primera vez, existiendo en dicha población una prevalencia del 2.8 al 3.5% (Goodman, 2016). Sin embargo, a pesar de su alta prevalencia, solo 1 de cada 5 pacientes con TDAH son actualmente diagnosticados y tratados.

Género

Como sucede frecuentemente en los trastornos del neurodesarrollo, el TDAH en la infancia predomina en varones en un ratio de 3 a 4:1, y aún mayor en estudios epidemiológicos de poblaciones clínicas, probablemente debido a un sesgo de referencia, ya que las mujeres presentan tasas menores de síntomas de hiperactividad y más síntomas internalizantes con los que se confunde el diagnóstico (Gershon, 2002). Sin embargo, este ratio de género se balancea en población adulta al 1.6 debido, quizás, a una mayor conciencia de las mujeres respecto de sus propias dificultades ejecutivas (Kooij, 2019). Sin embargo, un MTA informó que las mujeres con TDAH a menudo tienen mayor impacto intelectual que los hombres con el trastorno y alto impacto global, lo que destaca la importancia de reconocer y manejar adecuadamente a las mujeres con TDAH (Rucklidge, 2010; Katzman, 2017).

El TDAH a lo largo de la vida: del niño al adulto con TDAH

Como se dijo anteriormente, en el DSM-5 el TDAH ha sido clasificado como un trastorno del

neurodesarrollo, en lugar de considerarlo dentro de los trastornos por déficit de atención y del comportamiento, como lo era en el DSM-IV. Esto lleva a considerar que sus síntomas van cambiando a lo largo de las diversas etapas del desarrollo, y que los déficits derivados de las diversas dimensiones sintomáticas que configuran el trastorno van implicando diversos factores psicosociales de riesgo que, si no son tratados oportuna y adecuadamente, se van sumando y potenciando entre sí a lo largo del tiempo.

Dada la importancia que tiene comprender la trayectoria de esta afección a lo largo del desarrollo, se describirán a continuación las manifestaciones más típicas del TDAH en la niñez, la adolescencia y la adultez.

Los niños con TDAH tienen dificultades significativas en el desempeño académico, la conducta en el hogar y/o las relaciones con pares (Spencer, 2007). Presentan baja tolerancia a la frustración, dificultades para cumplir las pautas y responder a los límites, habilidades sociales deficientes (dificultades para hacerse amigos y conservarlos, y para resolver conflictos), problemas en la regulación de sus emociones, en especial en el manejo de la ira, y para sostener juego conjunto, siendo chicos muy habladores y ruidosos, capaces de alterar el clima del aula y la educación de los demás, con el consecuente rechazo por parte de sus pares. Su sub-rendimiento académico se relaciona, en especial, con las dificultades atencionales y en la función ejecutiva, propias del trastorno, sumado a que un 30% de estos niños presentan, además, trastornos específicos de aprendizaje (p. ej., en matemáticas, lectoescritura y/o habilidades motoras finas), lo cual conlleva a una mayor frecuencia de repetición de grados, suspensiones y expulsiones escolares o “la invitación a los padres a que los retiren de la escuela”, así como una mayor propensión a sufrir accidentes. Como resultado del deterioro de sus relaciones sociales y de su bajo desempeño escolar, los niños con TDAH tienden a desarrollar baja autoestima, que actúa como un factor mediador de futuros resultados adversos, como depresión, elección

nes desacertadas de compañeros y abuso de sustancias (Kiesling, 2010).

La mayoría de los niños diagnosticados con TDAH en la escuela primaria continúan con manifestaciones significativas del trastorno durante la adolescencia, aunque con una tendencia a que decline la intensidad de algunos síntomas con el tiempo, pero causando igualmente deterioro significativo continuo (Faraone, 2006). La hiperactividad, aunque aun presente, se vuelve menos evidente en esta etapa. Los problemas académicos pueden volverse más problemáticos o aparecer recién como consecuencia de la mayor demanda cognitiva académica en esta etapa, y los problemas con los pares acentuarse y cobrar mayor repercusión emocional. Suelen ser chicos más inmaduros, y por ello sentirse mejor interactuando con compañeros de menor edad. Se frustran fácilmente y tienen problemas en la regulación emocional, presentando episodios frecuentes de ira e irritabilidad. En esta etapa son comunes la conducta desafiante, la agresión, la repitencia y deserción escolar, el embarazo adolescente, la experimentación y abuso temprano de sustancias y la conducta antisocial (Kieling, 2010).

En la edad adulta, los síntomas evolucionan aún más, de modo que la hiperactividad disminuye o se transforma en un aumento de actividad propositiva o una inquietud interna, mientras que la falta de atención, la desorganización y la impulsividad permanecen, lo que puede conducir a dificultades funcionales en el hogar, los estudios, el trabajo, y con las relaciones sociales (Jain, 2017). El TDAH adulto suele tener una presentación clínica más heterogénea que trasciende los típicos síntomas motores descritos en poblaciones pediátricas, e incluye un espectro más amplio de desregulación emocional y de deterioro funcional.

Rasgos clínicos del TDAH del adulto

Debido a sus síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad los adultos con TDAH presentan mayores dificultades en las relaciones interpersonales (familia, pareja, compañeros

de trabajo), más pobre desempeño educacional (por ej., menos graduaciones universitarias) y laboral (más ausentismo, menor productividad, inestabilidad laboral y desempleo), inestabilidad afectiva (por ej., mayores tasas de separaciones y divorcios que las personas sin TDHA), y mayor propensión a accidentes de tráfico (Kieling, 2010; Kooij, 2019; Faraone, 2021). La impulsividad implicada en el TDAH adulto abarca también conductas de riesgo que pueden tener repercusión en el ámbito legal y en el de la salud (violencia, delitos, adquisición de enfermedades de transmisión sexual, suicidio, muerte prematura, en especial por accidentes) (Jain, 2017; Bahn, 2020; Kooij, 2019).

Síntomas como sentirse inquieto internamente, desregulación emocional, excesiva tendencia a que la mente divague e insomnio de conciliación, son muy comunes en el TDAH del adulto, e indicadores también de su diagnóstico.

Los trastornos del sueño son reportados en más del 70% de adultos con TDAH aun sin comorbilidades, incluyendo disminución de la eficiencia del sueño, alteraciones en los movimientos oculares rápidos y aumento de los despertares nocturnos en los estudios polisomnográficos. Muchos adultos con ADHD se quejan de demasiada inquietud física y mental para quedarse dormidos (Asherson, 2016). En la mayoría de los casos el TDAH se asocia con alteraciones del ritmo circadiano con retraso en el inicio del sueño, habiéndose hallado en estudios recientes en adultos con TDAH retraso del inicio de melatonina en luz tenue (RMLN). La relación es bidireccional: el TDAH afecta el sueño y las alteraciones del sueño afectan los síntomas TDAH (Kooij, 2012).

En los últimos años han surgido múltiples datos que sugieren que el fenómeno clínico central del TDAH, y la mayor fuente de deterioro, es la excesiva mente itinerante (MI) (Seli, 2015; Mowlem, 2016) que tiende a divagar más de lo común, a perder el foco en la tarea o situación presente, y hacer foco en pensamientos o cosas no relacionadas a ellas, interfiriéndolas (Kooij, 2019). Esta ha sido propuesta como mecanismo explicativo del bajo rendimiento educativo, los accidentes de tráfico, la comisión de errores y la

variabilidad del tiempo de reacción en tareas de inhibición y atención sostenida, y otros síntomas del TDAH (Asherson, 2016).

Otro factor importante detrás de las deficiencias relacionadas con el TDAH adulto es la desregulación emocional, observada en alrededor del 34 al 70% de ellos (Kooij, 2019). El DSM-5 lo considera un rasgo característico del TDAH indicador de su diagnóstico, y está presente aun en casos no comórbidos. Se caracteriza por deficiente autoregulación de síntomas emocionales tales como baja tolerancia a la frustración, irritabilidad, enojo, y labilidad del ánimo (Asherson, 2016; Surman, 2013).

En el TDAH los síntomas emocionales reflejan, en general, exagerados cambios de breve duración en respuesta a eventos cotidianos con rápido retorno a la normalidad en pocas horas. La desregulación emocional predice deterioro en las personas con TDAH (Kooij, 2019).

El TDAH ha sido descrito como un trastorno de las funciones ejecutivas (FE) tales como inhibición y memoria de trabajo, incluyendo problemas en la organización, priorización, e inicio de las tareas; focalización, sostenimiento y cambio atencional; regulación del alerta, esfuerzo sostenido y velocidad de procesamiento; manejo de la frustración y regulación emocional; utilización de la memoria de trabajo y acceso al recuerdo; y monitoreo y autoregulación de la conducta (Barkley, 2010). Los adultos con TDHA presentan, asimismo, una serie de déficits neuropsicológicos en varios dominios cognitivos comparados con controles, que incluyen fallas atencionales. inhibición de respuesta, memoria de trabajo verbal y no verbal, autorregulación emocional, motivacional, planificación y resolución de problemas (Anbarasan, 2020).

Es importante hacer una distinción entre estos parámetros conductuales medibles por escalas y los déficits neuropsicológicos hallados en los tests en varios dominios cognitivos. Sin embargo, hasta hoy, no hay ningún marcador neurobiológico ni test neuropsicológico con suficiente poder predictivo en el diagnóstico del TDAH.

Por otra parte, el ADHD adulto es altamente comórbido con trastornos psicopatológicos, observándose alta comorbilidad con trastornos del ánimo,

de ansiedad, abuso de sustancias (Capusan, 2016) y trastornos del control de los impulsos, referidos en un estudio con tasas respectivas del 38,5%, 47,1%, 15,2% y 19,6%, respectivamente (Kessler, 2006). Se han detectado tasas de prevalencia del 45% de trastornos de ánimo, con 41% de episodios depresivos mayores, 18% de trastorno bipolar y 13% de distimia, con cifras mayores de prevalencia de por vida (Ustum, 2017).

En un estudio de estudiantes universitarios de primer año, las personas con TDAH tenían tasas significativamente más altas de trastornos psiquiátricos comórbidos en comparación con aquellos sin TDAH, con un 55% frente a un 11,2% con ≥ 1 comorbilidad y un 31,8% frente a un 4,0% con ≥ 2 comorbididades, debidas, principalmente, a tasas significativamente mayores de trastorno depresivo mayor (OR = 10,5), trastorno de ansiedad generalizada (OR = 10,0), trastornos relacionados con el trauma y el estrés (OR = 8,7) y trastornos del aprendizaje (OR = 24,7) (Anastopoulos, 2016). Se han referido tasas de incidencia de trastornos de la personalidad de hasta el 50% en adultos con TDAH, más comúnmente del cluster B o C, con incidencia de 10 a 20% para trastorno borderline, y del 18 al 28% para el trastorno antisocial (Barkley, 2010; Valdizan, 2009), que se acompañan de mayor deterioro.

El TDAH se asocia con frecuencia a otros trastornos y rasgos del neurodesarrollo, tales como los del espectro autista, de la comunicación, de la coordinación, trastornos motores del desarrollo (síndrome de Tourette y otros trastornos por tics), trastorno obsesivo compulsivo de inicio temprano y discapacidad intelectual, y parece asociarse también con adultos superdotados intelectualmente. Estas comorbididades del neurodesarrollo tienen un marcado efecto funcional, y, a diferencia de los síntomas TDAH, no responden a farmacoterapia del TDAH.

Los adultos con TDAH tiene mayor riesgo de presentar pobre salud somática (Instanes, 2018), suicidabilidad (Stickley, 2018), y mortalidad más temprana especialmente por accidentes (Dalsgaard, 2015). Dos recientes revisiones concluyen que el ADHD se relaciona en forma

robusta con trastornos del sueño, obesidad, asma, diabetes mellitus, epilepsia y migrañas (Ginsberg, 2014). Más aún, creciente evidencia asocia el ADHD con enfermedad cardiovascular, desórdenes neurodegenerativos, y ciertas condiciones autoinmunes/inflamatorias (por ej., psoriasis, artritis reumatoidea). Algunas de estas condiciones podrían derivarse de una vulnerabilidad genética compartida, mientras que otras se deberían a factores de riesgo comportamentales, cardiometabólicos y socioeconómicos asociados al ADHD (García Argibay, 2022; Jain, 2017).

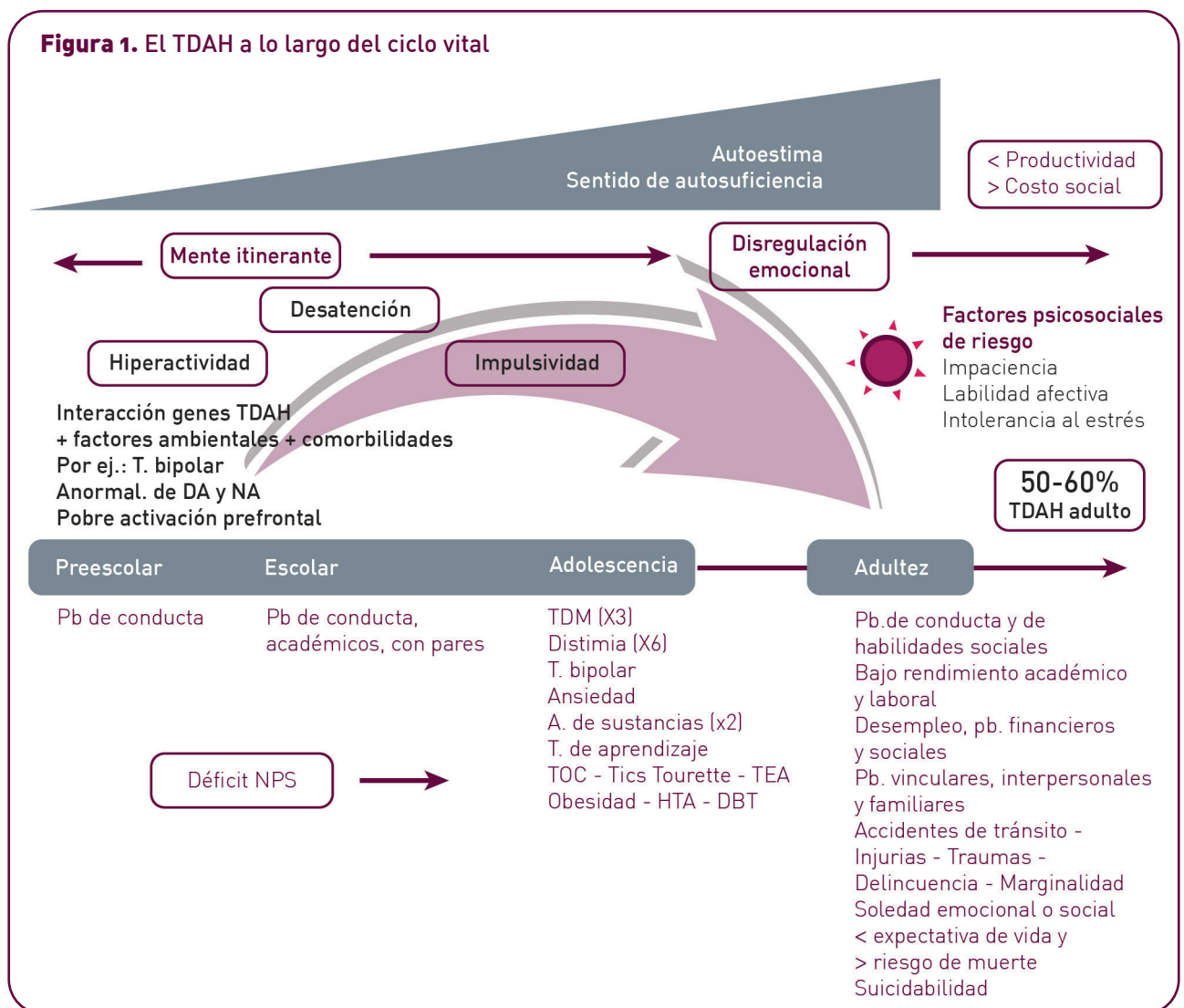
Los estudios sobre el impacto económico muestran que el TDAH cuesta a la sociedad cientos

de miles de millones de dólares cada año en todo el mundo (Kooij, 2019).

Dadas las múltiples consecuencias negativas asociadas al ADHD adulto, y existiendo tratamientos con evidencia de eficacia disponibles, los clínicos, y en particular aquellos que trabajan con adulto en atención primaria, deben esforzarse por detectar el ADHD en sus pacientes.

Es importante resaltar que la presentación de los síntomas cambia a lo largo de la vida en los individuos con TDAH y puede asociarse con diferentes perfiles de deterioro funcional (Jain, 2017).

(ver Figura 1)



El ADHD es capaz de afectar cada una de las rutinas de un adulto con ADHD.

Imaginemos a Pedro, un adulto joven con ADHD. Desde que se levanta, poder estar listo para salir al trabajo y lograr que los chicos estén listos para ir al colegio puede resultarle muy difícil. Conducir hasta la escuela y luego hasta su trabajo es, también, un riesgo para Pedro que suele ser impaciente e incluso manejar rápido y enojarse con los demás conductores cuando el tránsito se pone lento y se hace tarde. Otro gran desafío para él como adulto con TDAH es el ámbito de su trabajo. Allí debe evitar distractores, establecer prioridades, anticiparse y planificar la tarea, y distribuir bien el tiempo para alcanzar los objetivos y cumplir plazos (es exactamente esta tarea, englobada dentro del constructo de función ejecutiva cerebral, la que falla en el TDAH). Al llegar a casa Pedro debe continuar con la tarea diaria y ayudar a su esposa con las rutinas de los chicos (estudio, baño, actividades). En lo cotidiano debe también mantener un buen manejo de la economía familiar y prepararse para el día siguiente. Los olvidos y las complicaciones producto de sus síntomas traen aparejadas discusiones con su pareja, y muchas veces éstas suceden con un alto grado de emoción expresada de su parte. El tipo de interacción con los hijos y otros familiares también se suele ver afectado por estas dificultades en la regulación emocional, aumentado el grado de conflicto y afectando la cohesión familiar.

A la hora de dormir Pedro puede dar muchas vueltas hasta caer rendido, y distraerse varias horas con la computadora o el celular antes de acostarse, aunque al día siguiente se tenga que levantar a las 6 am. Al día siguiente sufrirá, además de los efectos de su TDAH, los de una deuda de sueño que, de hacerse crónica, puede afectar severamente su salud física y mental.

Impacto de los criterios DSM-5 en el diagnóstico de TDAH en adultos

Podemos considerar que hasta hace poco tiempo ha habido una subestimación de su prevalencia en adultos debido a la falta de sensibilidad de los criterios DSM-IV para detectarlo en dicha

población, ya que estos fueron diseñados para población infantojuvenil.

Los criterios DSM-5 para TDAH se han establecido como más adecuados para el diagnóstico de una población adulta que los criterios anteriores (American Psychiatric Association, 2013). De acuerdo a los mismos, se requiere que se cumplan cinco de los nueve criterios existentes para cada dominio de síntomas de inatención e hiperactividad/impulsividad durante al menos 6 meses para diagnosticar un TDAH adulto en mayores de 17 años (en lugar de los 6 requeridos en los niños hasta esa edad), habiéndose subido la edad de inicio de los 7 a los 12 años (con un umbral a los 17 años), y agregado en los criterios nuevos ejemplos típicos de la población adulta. Los criterios DSM-5 permiten que los pacientes adultos con TDAH no hayan reunido necesariamente criterios plenos para TDAH en la infancia. Lo hacen a partir de establecer que el criterio para la edad de inicio es que “varios síntomas de inatención o hiperactividad-impulsividad hayan estado presentes antes de los 12 años” (APA, 2013), en lugar de requerir “deterioro” a causa de ellos, como ocurría en el DSM-IV (American Psychiatric Association, 2000).

Estas modificaciones han llevado a un aumento del 27% en los diagnósticos de TDAH en comparación con los criterios del DSM-IV (Matte, 2015), incluyendo pacientes que podían no haber sido diagnosticados de niños (Magnin, 2017). Esto podría estar relacionado con que en la adultez estos pacientes ya no cuentan con los apoyos de la estructura que recibían desde el hogar y la escuela de chicos. Otra posibilidad sería que hubieran sufrido alteraciones en el desarrollo de la maduración cortical durante la adolescencia, surgiendo más adelante el síndrome completo. Por último, hallazgos de investigación recientes sugieren que un síndrome similar TDAH de inicio tardío puede surgir aun en ausencia de síntomas infantiles sustanciales, reflejando quizás un síndrome adquirido con una serie diferente de factores de riesgo causales (Magnin, 2017; Kooij, 2019; Bahn, 2020). Sin embargo, en la amplia mayoría de adultos diagnosticados con TDAH en

entornos clínicos, existe un claro relato de TDAH desde la infancia (Asherson, 2016).

El DSM-5 incluye especificadores de severidad de la afección (leve, moderada, severa) y estado actual de la enfermedad (por ej., remisión parcial). Al evaluar el deterioro en adultos, es importante tener en cuenta que incluso niveles menores de síntomas pueden causar una angustia considerable debido a la naturaleza crónica y persistente de los síntomas que experimentan las personas con TDAH a diario (Asherson, 2016).

Diagnóstico del TDAH del adulto

El diagnóstico de TDAH es clínico. Hasta el momento no existe ningún biomarcador fidedigno.

Los síntomas del TDAH, tal como están delineados en los criterios DSM-5, pueden agruparse en las dos categorías: de inatención e hiperactividad-impulsividad (Ustun, 2017).

Según el DSM-5 el TDAH puede incluir 3 diferentes presentaciones: a) predominantemente inatento (el paciente reúne solo criterios A1), b) predominantemente hiperactivo-impulsivo (el paciente reúne solo criterios A2), y combinado (el paciente reúne tanto criterios A1 y A2). Las presentaciones más frecuentes en adultos son la predominantemente inatenta y la combinada (Willens, 2009). Para poder hacer un diagnóstico de ADHD de cualquier subtipo:

1. los síntomas deben estar presentes en dos o más ambientes (por ej., el hogar, la escuela, el trabajo),
2. durante por lo menos 6 meses, y
3. debe haber clara evidencia de que los síntomas interfieren con, tienen un impacto negativo sobre, o reducen la calidad del funcionamiento social, académico, u ocupacional (Willens, 2009; APA, 2013).

El diagnóstico del ADHD durante la adultez es desafiante porque se basa en un examen anamnéstico de toda la vida del paciente, incluyendo síntomas de la niñez que van más allá de los ítems listados en el DSM-5 (Sibley, 2016) de falta de atención e hiperactividad-impulsividad.

Requiere una metodología necesariamente multidisciplinaria y multimodal. Se debe indagar la historia clínica personal médica y psiquiátrica, la historia familiar psiquiátrica y de trastornos del neurodesarrollo (como el TDAH o el síndrome de Tourette), y realizar el diagnóstico diferencial del TDAH con otros trastornos psiquiátricos y del neurodesarrollo. Es muy valioso mantener una perspectiva del desarrollo en las entrevistas clínicas para detectar TDAH adulto.

La clave para hacer un buen diagnóstico de TDAH es evaluar síntomas de deterioro funcional de la atención, hiperactividad e impulsividad en por lo menos dos dominios (escuela, trabajo, hogar, interpersonal) desde la niñez hasta la adultez, y evaluar factores confusores, pero esto no siempre es factible (Anbarasan, 2020). El TDAH es difícil de detectar en adultos con alto nivel intelectual, quienes utilizan estrategias compensatorias que enmascaran sus síntomas. Estos pueden incluso destacarse en varios aspectos de sus vidas, pero mostrar impacto en la AVD, problemas de sueño, inestabilidad emocional, y abusar de cannabis o alcohol.

Se requieren datos de autoevaluación y de otros informantes si están disponibles.

En los niños y adolescentes se cuenta con dos tipos de informantes como son los padres y los maestros, que reportan mayormente en base a conductas observadas, mientras que en el adulto el observador suele ser único (pareja, miembros familiares), y con tendencia a sub-evaluar sus síntomas. Por otra parte, los adultos suelen olvidar datos de su infancia.

Desafortunadamente, muchos médicos de atención primaria no están aún entrenados para identificar y tratar el TDAH en adultos y se sienten menos cómodos diagnosticándolo en comparación con otros trastornos psiquiátricos, como la ansiedad y la depresión (Adler, 2019).

Existe una serie de herramientas confiables y validadas específicas para ayudar a los clínicos de diversos ámbitos a detectar y mejorar la precisión diagnóstica del TDAH adulto (Kessler, 2005, 2007; Murphy, 2004; Magnin, 2017) y de sus comorbilidades.

Los clínicos pueden optar por realizar ellos mismos la evaluación o derivarlos a un especialista de salud mental con experticia en TDAH del adulto (Anbarasan, 2020).

Un comité de expertos de la OMS elaboró una serie de escalas de autoevaluación para identificar el ADHD adulto en forma rápida y válida. La Escala de Autoevaluación de Adultos es una escala de autoreporte que contiene preguntas basadas en los 18 síntomas A del DSM-IV de TDAH, que busca identificar pacientes que podrían estar en riesgo para ese trastorno (Kessler, 2005). (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5470397/>).

Existe una versión más breve de 6 ítems (EAEA, en inglés ASRS-v1.1), que ha mostrado 96% de especificidad, 91% de sensibilidad y 94,3% de predictividad para detectar pacientes en riesgo de TDAH en la comunidad (Kessler, 2007; Rostain, 2018). Dicha versión breve fue validada luego también para los criterios DSM-5, hallándose con su uso una prevalencia estimada de 6,5% en la muestra de la *National Comorbidity Survey Replication* (NCS-R) (Ustun, 2017). Valores mayores a 14 indican necesidad de continuar la evaluación (<http://www.hcp.med.harvard.edu/ncs/asrs.php>).

Las personas que deben ser evaluadas para TDAH incluyen aquellas con historias crónicas de inatención, inquietud y conductas impulsivas, así como inestables emocionalmente. Otros grupos de riesgo son los familiares de personas con TDAH, aquellos con historia de problemas de conducta y trastornos de salud mental crónicos como ansiedad, depresión, abuso de sustancias, ciclotimia, bipolaridad y trastornos de personalidad, los que sufren múltiples enfermedades médicas, y quienes están bajo el sistema de justicia criminal (Kooji, 2019).

Para realizar el diagnóstico definitivo en los pacientes que puntúan positivo para TDAH adulto por auto reporte, el método más confiable es realizar una serie de entrevistas psiquiátricas semiestructuradas junto con la toma de escalas validadas para la evaluación de los síntomas actuales del TDAH, y combinar esto con información colateral, sumado a una evaluación clínica exhaustiva de las comorbilidades psiquiátricas y médicas (Abrams, 2018; Faraone, 2019; Goodman, 2012).

Se han desarrollado varias entrevistas semiestructuradas para ayudar al clínico a hacer el diagnóstico del TDAH del adulto como la En-

trevista de diagnóstico para el TDAH en adultos (DIVA 2.0) disponible online en 19 idiomas (www.divacenter.eu, que ha sido recientemente adaptada a los criterios DSM-5 DIVA-5) (Kooij, 2019). La Entrevista Diagnóstica del TDAH en Adultos de Conners (*Conners Adult ADHD Diagnostic interview for DSM-IV* (CAADID)) (Epstein, 2001) está validada en inglés y español (Ramos Quiroga, 2012). Otra alternativa es la Escala de Diagnóstico Clínico del TDAH en adultos (ACE+) (Abrams, 2018) (<http://www.psychology-services.uk.com/resources.htm>) (Kooij, 2019; Bahn, 2020), disponible online y traducida a siete idiomas (<https://www.psychology-services.uk.com/adhd.htm>).

Además de ayudar a hacer el diagnóstico de TDAH, estas herramientas sistematizadas pueden ayudar a establecer la historia longitudinal y la persistencia de los síntomas, y asegurar una revisión exhaustiva de los síntomas clínicos, el impacto funcional en diversas áreas y las condiciones comórbidas.

Luego de hacer el diagnóstico, tanto las escalas como los inventarios sirven para monitorear la respuesta al tratamiento (por ej., el listado de síntomas ASRS v 1.1).

Otras escalas validadas incluyen la *ADHD Rating Scale 5* (ADHD-RS-5) (Du Paul, 1998), la *Wender Utah Rating Scale* (WURS) (Rodríguez Jiménez, 2001) (<https://www.thecalculator.co/health/Wender-Utah-ADHD-Rating-Scale-Calculator-858.html>), que incluye un espectro más amplio de síntomas asociados o comórbido al TDAH, y la Escala de Barkley del Adulto o *Barkley Adult ADHD Rating Scale IV* (BAARS-IV) (Barkley, 2011).

Existen otros inventarios de síntomas que son muy útiles para detectar síntomas TDAH tales como déficits de la función ejecutiva, y la disregulación emocional, que exceden los dominios centrales clásicos de hiperactividad, desatención e impulsividad, como por ejemplo, la escala de Brown de TDAH (BADDS) (Goldstein, 2011), las escalas de Conners del Adulto (*Conners Adult ADHD Rating Scales*, CAARS) (Conners, 1999), que existe en versiones de autoinforme y de ob-

servadores, y la de Trastornos de Atención de Adultos de Wender-Reimherr (*Wender-Reimherr Adult Attention Disorder Scale*, WRAADS), que usa los criterios Utha (Kooij, 2019).

Una vez confirmado el diagnóstico se puede evaluar la severidad del impacto funcional con la escala de Calidad de Vida de Adultos con ADHD (Mao, 2014).

Desde el punto de vista diagnóstico, cerca del 70% de los pacientes adultos con TDAH cumplen criterios para el tipo combinado de TDAH, 25% para el tipo inatento, y menos del 5% para el tipo TDAH predominantemente hiperactivo-impulsivo.

Un paso clave en el diagnóstico del TDAH es la evaluación sistemática de las comorbilidades psiquiátricas y con otros trastornos de neurodesarrollo. Estas no solo afectan su diagnóstico, sino también su curso, el *insight*, la autoregulación, y la adherencia y respuesta al tratamiento (Kooij, 2012, 2019; Mao, 2014; Bahn, 2020).

Asimismo, es recomendable realizar una exhaustiva evaluación neuropsicológica y psicopedagógica para evaluar el grado de impacto y tipo de perfil cognitivo conjunto del TDAH y las comorbilidades presentes, así como comprender la etiología del fracaso académico y laboral individual. En el TDAH del adulto puede haber impacto de diversos tipos de atención (sostenida, selectiva y dividida). También déficits en función ejecutiva, tales como déficits inhibitorios, en memoria de trabajo, planificación y toma de decisiones, correlacionando con la calidad de vida de los pacientes. Otras funciones impactadas pueden ser el uso del tiempo, la memoria y variabilidad de tiempos de reacción. Los perfiles neurocognitivos de los pacientes con TDAH son, sin embargo, heterogéneos.

El diagnóstico diferencial deberá hacerse con cuadros psiquiátricos de síntomas similares al TDAH adulto. Por ejemplo, la distractibilidad, síntoma central del TDAH, puede estar presente en varios trastornos psiquiátricos como la depresión, la bipolaridad, la ansiedad, la psicosis, el abuso de sustancias y el deterioro cognitivo.

El TDAH comparte con la depresión mayor la falta de concentración, atención y memoria y la dificultad para realizar tareas. En la depresión predomina el ánimo disfórico, la anhedonia, la ideación suicida, y las alteraciones del sueño y apetito. La diferenciación con el Trastorno Bipolar (TB) puede ser difícil. Aunque hay diferencias de prevalencia (4,4% para el TDAH vs 1 a 4% para el TB), ambos comparten la hiperactividad, las dificultades para mantener la atención y la concentración y los cambios de humor. En el TB son más prominentes los episodios de ánimo disfórico o eufórico, asociados a síntomas específicos, como grandiosidad, menor necesidad de dormir, hipersexualidad y fuga de ideas, pudiendo incluir síntomas psicóticos. La edad de inicio puede ser anterior a los 7 años para el TDAH y, en cambio, es > de 12 para el TB. Por otra parte el curso es continuo en el TDAH y cíclico en el TB. Sin embargo, aproximadamente un 20% de adultos con TDAH tienen TB comórbido, y un 10 a 20% de adultos con TB tienen TDAH. La comorbilidad del TB con TDAH se asocia con inicio más temprano, y curso más crónico e incapacitante del TB, así como mayor comorbilidad psiquiátrica (Brus, 2014; Kooij, 2012).

El TDAH y el Trastorno Límite de la Personalidad (TLP) comparten síntomas de impulsividad, inestabilidad del estado de ánimo, arrebatos de ira y sentimientos de aburrimiento. En el paciente con TDAH, la impulsividad y la ira suelen ser efímeras e irreflexivas y los conflictos en las relaciones, la preocupación suicida, la autoinjuria, los trastornos de identidad y los sentimientos de abandono suelen ser menos intensos que en el TLP (Kooji, 2019).

El envejecimiento normal, el deterioro cognitivo mínimo y una variedad de condiciones sistémicas pueden manifestarse con dificultades conductuales, atencionales, de las funciones ejecutivas y de memoria, que se superponen con los síntomas del TDAH (Goodman, 2016). El TDAH se diferencia de otras condiciones por la presencia de síntomas a lo largo de la vida. Los síntomas cognitivos de inicio reciente, tales como fallas en memoria, visuo-espaciales, del lenguaje y de las funciones ejecutivas, deben alertar hacia condiciones neurodegenerativas. Los síndromes demenciales pueden superponerse,

pero los déficits visuo-espaciales acompañados por apraxia, agnosia o afasia son sugestivos de enfermedad de Alzheimer; los cambios de personalidad junto a apatía son sugestivos de demencia frontotemporal, mientras que una declinación cognitiva escalonada es sugestiva de demencia vascular. Trastornos progresivos de la marcha y otros rasgos de parkinsonismo pueden indicar la presencia de un síndrome parkinsoniano. El inicio agudo, las fluctuaciones en la cognición o los niveles de alerta (Goodman, 2016), o las enfermedades sistémicas, deberían llevar a una investigación de potenciales causas tóxicas, metabólicas o inflamatorias.

Se debe considerar la presencia de lesiones ocupantes de espacio o esclerosis múltiple si hay otros síntomas neurológicos focales, como dolores de cabeza, entumecimiento/debilidad focal de las extremidades y/o molestias visuales. Ante una pérdida de atención episódica debe descartarse actividad epileptiforme. Finalmente, se debe obtener un historial de sueño completo, que incluya antecedentes de ronquidos y episodios de apnea, para detectar apnea obstructiva del sueño y otros trastornos del sueño que pueden ser causas reversibles de deterioro diurno (Goodman, 2016).

Tratamiento

A pesar del desafío que implica el reconocimiento del TDAH en adultos existen tratamientos efectivos disponibles que han demostrado mejorar su impacto clínico y funcional, incluidos elementos importantes del funcionamiento psicosocial, como las relaciones sociales, el desempeño en el lugar de trabajo y las habilidades de crianza (CADDRA, 2011).

Se ha sugerido que el tratamiento temprano y óptimo del TDAH en adultos jóvenes podría potencialmente alterar la trayectoria de la morbilidad psiquiátrica en el futuro al prevenir la aparición de comorbilidades psiquiátricas como los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad o el abuso de sustancias (Katzman, 2017).

Antes de iniciar el tratamiento, se deben detectar todas las eventuales comorbilidades para poder determinar, junto con el paciente, el mejor

orden de tratamiento. En general, se prioriza el trastorno más grave. Por ejemplo, la psicosis, el trastorno bipolar, el abuso de sustancias, y la depresión y la ansiedad severas generalmente se tratan primero. Los trastornos del estado de ánimo o de ansiedad más leves y la inestabilidad emocional pueden responder al tratamiento del TDAH y pueden tratarse al mismo tiempo que él. El abuso de drogas y alcohol debe estabilizarse, pero puede tratarse al mismo tiempo que el TDAH (Kooij, 2019).

El tratamiento del TDAH del adulto debe ser, necesariamente, multimodal y multidisciplinario, y se basa en la combinación de medicación con intervenciones no farmacológicas. Las intervenciones no farmacológicas (INF) para el TDAH del adulto abarcan la psicoeducación, la psicoterapia cognitivo conductual, el *coaching* y las acomodaciones para el ámbito escolar y/o laboral. Puede requerirse también terapia familiar de pareja o vincular. La psicoterapia es también central para el manejo de las comorbilidades (Katzman, 2017; Bahn, 2020). Las INF juegan un rol central en el manejo del TDAH. La evidencia sostiene la superioridad de los abordajes multimodales utilizando farmacoterapia e intervenciones psicosociales y/o comportamentales para manejar los síntomas centrales del TDAH, y para mejorar el rendimiento funcional. En forma similar, la adición de abordajes psicoterapéuticos a la farmacoterapia en adultos cuyos síntomas persisten a pesar de la medicación, ha demostrado mejoría sintomática y funcional. La investigación reciente sugiere que la terapia cognitivo conductual tiene efectos bidireccionales en el TDAH y en los trastornos depresivos.

Al igual que para los niños y adolescentes, la farmacoterapia puede ser altamente efectiva para los adultos con TDAH y suele ser recomendada como primera línea de su tratamiento (National Collaborating Centre for Mental Health, 2009).

Para entender el tratamiento psicofarmacológico, resulta imprescindible comprender su relación con la fisiopatología del TDAH.

En el TDAH existe pobre actividad prefrontal y déficits en la regulación *top-down*, observándose

se en las neuroimágenes retraso en la maduración e hipo-activación de las cortezas dorso lateral prefrontal, parietal, cingulada anterior y la ínsula, involucradas en el control de la función ejecutiva. La teoría actual sugiere que existirían en el TDAH modificaciones en los sistemas dopaminérgicos y noradrenérgicos que regulan la actividad en las redes córtico-subcorticales que inciden sobre la atención y las funciones ejecutivas, reguladoras de respuestas emocionales y conductuales como *arousal*, e inhibición de respuesta. Como modelo ha sido propuesto que la disfunción del sistema anterior frontal responsable del control ejecutivo atencional es mediada principalmente por la Dopamina (DA) desde el área tegmental ventral (ATV), mientras que la disfunción del sistema atencional cortical temporo-parietal posterior, encargado de cambiar de estímulos significativos a no significativos, está mediada por la Noradrenalina (NA) desde el locus cœruleus (LC). Conectando el ATV y el LC hay vías cuyo principal neurotransmisor es la serotonina (5HT).

Existe una serie de medicamentos con evidencia de eficacia recomendados para tratar el ADHD adulto a nivel mundial, que generalmente se dividen en estimulantes y no estimulantes. Los estimulantes incluyen metilfenidato, sales mixtas de anfetamina, y dextroamfetamina. Los no estimulantes son la atomoxetina y los alfa agonistas. Los antidepresivos como la venlafaxina y el bupropion han sido también evaluados para el tratamiento del TDAH mostrando algunos beneficios.

Ya desde la primera Declaración de Consenso Europeo los psicoestimulantes (metilfenidato y dextroamfetamina) fueron recomendados como farmacoterapia de primera línea para el TDAH en adultos basado en los MTA de ECAs, ya que ejercen efectos clínicos de moderados a altos, con efectos promedio superiores a atomoxetina y otros medicamentos no estimulantes (Asherson, 2016). Sin embargo, no había estudios directos que proporcionaran un análisis comparativo sólido de las diferencias de eficacia (Kooij, 2019). Recientemente fue introducida en Euro-

pa la lisdexanfetamina en formulación de liberación lenta. La reciente revisión sistemática y MTA en red sobre la eficacia comparativa y la tolerabilidad de los medicamentos para el TDAH en niños, adolescentes y adultos de Sam Cortese y cols., concluyeron que la primera opción farmacológica para el TDAH en niños y adolescentes es el metilfenidato, y las anfetaminas en adultos (Cortese, 2018).

Las licencias para medicaciones para adultos con TDAH se han diversificado mucho en los últimos años reflejando una mayor comprensión del TDAH. La disponibilidad de fármacos varía en cada país. Es importante resaltar que en Argentina contamos con metilfenidato en diversas presentaciones, y atomoxetina, pero no con anfetaminas ni con alfa agonistas de liberación extendida.

Los síntomas sensibles al tratamiento farmacológico son la hiperactividad, el déficit de atención, la labilidad emocional, la desorganización, la sensibilidad al estrés y la impulsividad (Cortese, 2020).

El tratamiento farmacológico del TDAH reduce las lesiones por accidentes, las tasas de mortalidad, la conducta suicida, el abuso de sustancias, el tabaquismo, el bajo rendimiento académico, las infecciones de transmisión sexual, la depresión, el suicidio, la desregulación emocional, la conducta delictiva y el riesgo de embarazo en la adolescencia (Kooij, 2019; Faraone, 2021; Asherson, 2016).

Varias guías internacionales realizan sus recomendaciones en sus respectivos países en acuerdo también con los fármacos disponibles en ellos.

En las guías internacionales los estimulantes figuran como de primera elección en el tratamiento de adultos con TDAH (Kooij, 2010-19; Asherson, 2014; National Collaborating Centre for Mental Health, 2008; Bolea-Alamanac, 2014) dado su perfil de eficacia y tolerabilidad favorables, y son recomendados como un componente de la terapia multimodal (Retz, 2011).

La atomoxetina es considerada, en general, como de segunda línea.

Estimulantes en el tratamiento del TDAH del adulto

Los estimulantes han demostrado eficacia en el tratamiento del TDAH, respondiendo el 70% de los pacientes al primer estimulante que se les prescribe y, si este falla, más del 90% respondiendo a un estimulante de segunda línea. Su uso es amplio y de todos los estimulantes, el metilfenidato es recetado en un 90% de los casos.

Los metaanálisis (MTA) de los estudios de control aleatorio (ECA) demuestran la eficacia de los estimulantes y de la atomoxetina para reducir los síntomas del TDAH en adultos.

Los estimulantes mostraron una mayor eficacia que la atomoxetina, con sus diferencias de medias estandarizadas (SMD) que oscilan entre 0,4 y 0,7 (Faraone, 2010). Un metaanálisis de 2011 reveló que el metilfenidato (dosis promedio 41,2-82mg/d) ejercía un efecto moderado en los síntomas TDAH, con gran efecto a dosis > de 77,4 mg/d (Castells, 2011). Un ECA realizado en 2015, el más amplio jamás llevado a cabo en adultos, encontró efectos significativos de metilfenidato a un año después de su administración (Philipsen, 2015). Dosis entre 41,2-82 mg/d de metilfenidato ejercen un efecto moderado en síntomas TDAH con efectos más amplios a dosis > de 77,4mg/d (Kooij, 2019). Los datos del registro nacional sueco también sugieren beneficios a largo plazo del tratamiento con drogas para el TDAH, disminuyendo significativamente los accidentes de tránsito y muertes, condenas penales, reincidencias violentas, depresión, comportamiento suicida o abuso de sustancias durante el período de tratamiento (Kooij, 2019; Bahn, 2020).

El metilfenidato en el tratamiento del TDAH del adulto

El metilfenidato fue sintetizado por primera vez en 1944 y pertenece a la clase de fenil-etil-aminas. Hay 4 isómeros de metilfenidato, siendo el *d*-threo enantiomero el más activo. Hoy se encuentra aprobado por la FDA para el TDAH en niños y adultos, así como también para el tratamiento de la narcolepsia.

El metilfenidato exhibe un mecanismo de acción multimodal, actuando principalmente como un inhibidor de la recaptación de dopamina y noradre-

nalina a través del bloqueo de los transportadores de dopamina (NET) y de noradrenalina (NET) respectivamente, aumentando así los niveles extracelulares de dopamina. También protege el sistema dopaminérgico contra el “desgaste” en curso (al asegurar una reserva sustancial del neurotransmisor, almacenada en las vesículas presinápticas). Otras acciones son la redistribución del transportador vesicular de monoaminas (VMAT-2), encargado del secuestro de DA y NA citoplasmática, que es un importante regulador de la neurotransmisión (Cortese, 2020).

El uso clínico del metilfenidato comenzó con las formulaciones de liberación inmediata (LI). Sin embargo, estas eran rápidamente absorbidas y liberadas al torrente sanguíneo, y luego metabolizadas con la misma rapidez, con una duración de acción máxima de 4 hs. Requerían, por esto, repetir su dosis varias veces al día, lo cual no favorecía la adherencia de muchos pacientes. Como respuesta a este desafío fueron desarrolladas las fórmulas de liberación sostenida (LS) y más adelante las de liberación extendida (LE) con duraciones de acción entre 6 y 12 hs. Actualmente el tratamiento básico del TDAH son las cápsulas de MTF de “acción prolongada/liberación dual”, que combinan formulaciones LI y LE en proporciones variables (LI 20–50% y LE 50–80%). Este ingenioso diseño asegura tanto su rápido inicio de acción como la durabilidad de sus efectos (Jaeschke, 2021). Hay una amplia variedad de productos existentes en el mundo, además de las clásicas tabletas y cápsulas, hay tabletas masticables y soluciones orales, así como parches transdérmicos. La amplia variedad de formulaciones disponibles utilizando diversos sistemas de liberación (por ej., metilfenidato sistema oral de liberación osmótica: metilfenidato SOLO (en inglés OROS); metilfenidato sistema transdérmico: MST, y metilfenidato suspensión oral de liberación extendida: MSOLE (en inglés MEROS)), así como diversa composición (en términos de proporciones tanto de enantiómeros *d/l* como del contenido de formulaciones LI: LE dentro de tabletas/cápsulas) contribuyen a una mejor aceptabilidad del trata-

miento (comparada con las simples formulaciones de LI) (Jaeschke, 2021). La disponibilidad de una amplia gama de formulaciones de MTF permite “adaptar” los regímenes de tratamiento a las necesidades individuales de los pacientes. Esto parece ser particularmente relevante para adultos con TDAH (Jaeschke, 2021).

Cuando se confecciona un plan de tratamiento para adultos con TDAH es importante reconocer que las demandas de la vida adulta en el hogar o en el trabajo requieren control de síntomas a lo largo del día. Para cubrir esta consideración, algunos médicos pueden suplementar los estimulantes de acción prolongada de sus pacientes con formulaciones de liberación inmediata más tarde en el día, para extender la duración de la cobertura de modo tal que sean capaces de cumplir con sus responsabilidades al atardecer y permitir que el tratamiento se adapte a las necesidades de cada individuo.

El componente activo de todas las formulaciones es el hidrocloreto de metilfenidato que es altamente soluble. Luego de su administración oral el metilfenidato se absorbe rápidamente por el tracto gastrointestinal y la mucosa bucal. Debido a un gran efecto de primer paso hepático la biodisponibilidad absoluta (F) es baja. El pico de concentración plasmática (C_{max}) depende principalmente del tipo de formulación y muestra una alta variabilidad interindividual. En el caso de las formulaciones LI, el tiempo para alcanzar la C_{max} (T_{max}) varía de 1 a 3 horas, y el inicio de la acción ya es observable unos 20 minutos después de la ingestión del fármaco. Por otro lado, la evidencia correspondiente a las formulaciones LE es mucho más heterogénea (lo que refleja diferencias significativas en términos de los sistemas de liberación específicos, diseñados y utilizados) (Cortese et al., 2017). El contenido graso de las comidas puede acelerar o enlentecer la absorción del MTF. El MTF es altamente soluble en lípidos y tiene baja unión a proteínas plasmáticas, por lo que se distribuye rápidamente por varios tejidos. La concentración en cerebro es 8 veces mayor que en sangre, con la mayor concentración detectada en el estriado.

La especificidad farmacológica del metilfenidato reside enteramente en el isómero *d*-threo (Jaeschke, 2021). El MTF tiene un *clearance* sistémico rápido con poca o ninguna acumulación del fármaco “día a día”, independientemente de la formulación usada. Por eso, el tratamiento con metilfenidato sigue un “modo de encendido-apagado” con los típicos rebotes de los síntomas del TDAH al final de la tarde, más que alcanzar una meseta estable. El *clearance* en el cerebro es lento. El metilfenidato es metabolizado en el hígado mediante un proceso de esterificación mediado por la enzima carboxilesterasa 1A1 (CE1A1) que es enantio-selectivo, implicando esto mayor y más prolongada concentración plasmática de *d*-metilfenidato vs *l*-metilfenidato. El metilfenidato es eliminado como ácido ritalínico por orina. Aproximadamente 50% de la dosis de metilfenidato es excretada por orina dentro de las 8hs, y 90% dentro de las 48hs post administración.

Interacciones medicamentosas

Hay pocas interacciones farmacocinéticas del metilfenidato significativas clínicamente. Como la cinética de la liberación del metilfenidato es PH dependiente, su coadministración con moduladores del ácido gástrico puede alterar su liberación y farmacodinamia. Por eso la FDA no recomienda su uso concomitante con inhibidores de la bomba de protones (por ejemplo, omeprazol, esomeprazol y pantoprazol) o bloqueantes H₂ o antiácidos. También el consumo concomitante de alcohol puede acelerar la liberación de la droga activa aumentando los efectos del metilfenidato (Zhu, 2017). El *d*/*l* MTF no inhibe al citocromo P 450, por lo que los procesos de detoxificación de otras drogas no se ven alterados durante su consumo. Al ser el metilfenidato hidrolizado por la CE1A1 las drogas inhibitoras de dicha enzima (aripiprazol, tiroridazina, perfenazina y fluoxetina) aumentan su concentración plasmática. Lo mismo sucede con el alcohol que promueve la transesterificación del metilfenidato y síntesis de metabólicos tóxicos, con efectos eufóricos. La politerapia con fuertes inductores de enzimas metabolizadoras de drogas disminuye mucho su concentración en sangre. La coadministración de imipramina puede aumentar su biodisponibilidad por lo que se desaconseja su uso simultáneo.

Eventos adversos

Entre los efectos adversos (EA) que mayormente se observan con el uso de metilfenidato se encuentran: disminución del sueño, del peso y el apetito, náuseas, cefaleas, y aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial. En general los EA son leves y transitorios.

Los estimulantes están catalogados como nivel II entre las drogas controladas durante cuya prescripción deben ser vigiladas sobre aspectos como la dependencia, la muerte súbita y eventos cardiovasculares serios, así como advertencias que incluyen eventos psiquiátricos, aumento de la presión y la frecuencia cardíaca y las vasculopatías periféricas. Sin embargo, varios estudios demuestran que las complicaciones cardíacas serias son raras (Habel, 2011; Asherson, 2016; Preuss, 2020), refiriendo un estudio de riesgos no mayores a 0,2 a 0,4% para arritmias ventriculares, infarto de miocardio, muerte súbita cardíaca o ACV (Bahn, 2020).

El metilfenidato puede gatillar arritmias en pacientes con enfermedades congénitas cardíacas o historia de enfermedad cardíaca, o de hipertensión *borderline*. Por esto hay consenso en tener cautela en pacientes con defectos cardíacos conocidos, aunque los riesgos son bajos.

La combinación de metilfenidato con antidepresivos duales como duloxetina o venlafaxina tiene efecto aditivo y puede aumentar el riesgo de hipertensión y otros efectos adversos cardiovasculares.

No se halló relación entre el tratamiento con estimulantes, incluyendo metilfenidato, y el abuso posterior de sustancias en adultos con TDAH en dos últimos estudios naturalísticos a largo plazo (Frediksen, 2013). Esta visión va en línea con el artículo seminal de Volkow y Swanson, quienes notaron que la probabilidad de abuso de metilfenidato depende principalmente de la vía de administración, con un rápido aumento de los niveles de DA, una vez que el medicamento se inhala o se inyecta, estando estos escenarios muy alejados del contexto de la vida real de brindar tratamiento a pacientes con TDAH (Volkow, 2003). Justamente lo contrario sucede con las formulaciones de liberación extendida, las cuales aseguran un incremento gradual de la DA, manteniendo así un

ritmo “lento pero seguro” de la respuesta sostenida de las neuronas liberadoras de DA, junto con la eliminación lenta de metilfenidato del cerebro, lo que hace que sea poco probable que desarrollen un círculo vicioso de picos dopaminérgicos seguidos por *craving* (Jaeschke, 2021).

Si bien históricamente se ha descrito empeoramientos de tics, la evidencia actual no sostiene la hipótesis de ligar uso sostenido de metilfenidato y riesgo de trastornos por tics, aunque el metilfenidato puede exacerbar los tics en algunos casos (Osland, 2018; Krinzinger, 2019; Jaeschke, 2021).

Las reacciones adversas se observan normalmente al inicio del tratamiento, y suelen ser transitorias, pudiendo controlarse reduciendo la dosis, omitiendo la misma a la tarde o combinando diversas formulaciones. Se debe controlar el peso, la frecuencia cardíaca, la presión arterial y cualquier problema de sueño previo a iniciar metilfenidato, y monitorearlos al menos dos veces al año durante el tratamiento. En pacientes bipolares se recomienda combinar metilfenidato con estabilizadores del ánimo para reducir el riesgo de manía. En pacientes con AS se debe evitar el metilfenidato de liberación inmediata, favoreciendo el de liberación prolongada sin que este empeore el AS.

Conclusiones

Hay disponible una variedad de tratamientos no farmacológicos y farmacológicos para el tratamiento del TDAH en adultos. Se ha demostrado que las terapias no farmacológicas, como la TCC, la DBT, el ejercicio físico, y la práctica de la atención consciente, confieren beneficios en adultos con TDAH. Las opciones farmacológicas incluyen, por un lado, los fármacos psicoestimulantes, que han demostrado los mayores niveles de eficacia para tratar los síntomas centrales del TDAH en adultos, respondiendo el 70% de los pacientes al primer estimulante que se les prescribe y, si este falla, más del 90% respondiendo a un estimulante de segunda línea. Su uso es amplio, y de todos los psicoestimulantes, el metilfenidato es recetado en un 90% de los casos.

Y, por otro lado, los fármacos no estimulantes, que se pueden considerar cuando existen preocupaciones relacionadas con la respuesta, la tolerabilidad o la seguridad de los psicoestimulantes. Otra consideración con respecto al tratamiento farmacológico se refiere a las demandas de la vida adulta, que a menudo se extienden mucho más allá de la jornada laboral típica de 8 horas, y, si la situación de un individuo lo requiere, una opción de tratamiento que brinde cobertura más allá de la jornada laboral y hasta la noche.

Los estudios farmacoepidemiológicos que utilizan datos de registros nacionales destacan el potencial de beneficios muy sustanciales del tratamiento a largo plazo, no solo en los síntomas centrales del TDAH, sino también en problemas graves que ocurren simultáneamente. Al comparar los períodos de los pacientes con y sin tratamientos farmacológicos para el TDAH, se han demostrado reducciones en las condenas penales, accidentes de transporte, abuso de sustancias y comportamiento suicida durante los períodos en tratamientos farmacológicos para el TDAH.

Referencias bibliográficas

- Abrams, J., Faraone, S. V., Woodworth, K. Y., Spencer, T. J., Biederman, I., & Biederman, J. (2018). Are Adult ADHD Patients Good Informants of Their Symptoms? A Qualitative Literature Review of Concordance Between Clinician and Self-Report ADHD Symptoms. *The Journal of nervous and mental disease*, 206(9), 739–743. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000870>
- Adler L. A. (2004). Clinical presentations of adult patients with ADHD. *The Journal of clinical psychiatry*, 65 Suppl 3, 8–11.
- Adler, L. A., Farahbakhshian, S., Romero, B., Flood, E., & Doll, H. (2019). Healthcare provider perspectives on diagnosing and treating adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Postgraduate medicine*, 131(7), 461–472. <https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1647080>
- Adler, L. A., Faraone, S. V., Spencer, T. J., Berglund, P., Alperin, S., & Kessler, R. C. (2017). The structure of adult ADHD. *International journal of methods in psychiatric research*, 26(1), e1555. <https://doi.org/10.1002/mpr.1555>
- Adler, L. A., Spencer, T. J., Wilens, T. E. (2015). Attention-deficit hyperactivity disorder in adults and children. Cambridge University Press.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed., text rev.).
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Anbarasan, D., Kitchin, M., & Adler, L. A. (2020). Screening for Adult ADHD. *Current psychiatry reports*, 22(12), 72. <https://doi.org/10.1007/s11920-020-01194-9>
- Asherson, P., Buitelaar, J., Faraone, S. V., & Rohde, L. A. (2016). Adult attention-deficit hyperactivity disorder: key conceptual issues. *The lancet. Psychiatry*, 3(6), 568–578. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30032-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30032-3)
- Bahn, G. H., Lee, Y. S., Yoo, H. K., Kim, E. J., Park, S., Han, D. H., Hong, M., Kim, B., Lee, S. I., Bhang, S. Y., Lee, S. Y., Hong, J. P., & Joung, Y. S. (2020). Development of the Korean Practice Parameter for Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Soa-ch'onngsonyong chongsin uihak = *Journal of child & adolescent psychiatry*, 31(1), 5–25. <https://doi.org/10.5765/jkacap.190030>
- Barkley, R. A. (2011). Adult ADD Rating Scale-IV (BAARS-IV). Guilford Press.
- Barkley, R. A., Murphy, K. R. (2006). Attention-deficit hyperactivity disorder: a clinical workbook. 3rd ed. The Guilford Press.
- Barkley, R. A., Murphy, K. R., Fischer, M. (2010). ADHD in adults: what the science says. Guilford Press.
- Biederman, J., Faraone, S. V., Spencer, T. J., Mick, E., Monuteaux, M. C., & Aleardi, M. (2006). Functional impairments in adults with self-reports of diagnosed ADHD: A controlled study of 1001 adults in the community. *The Journal of clinical psychiatry*, 67(4), 524–540. <https://doi.org/10.4088/jcp.v67n0403>
- Bolea-Alamañac, B., Nutt, D. J., Adamou, M., Asherson, P., Bazire, S., Coghill, D., Heal, D., Müller, U., Nash, J., Santosh, P., Sayal, K., Sonuga-Barke, E., Young, S. J., & British Association for Psychopharmacology (2014). Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of psychopharmacology* (Oxford, England), 28(3), 179–203. <https://doi.org/10.1177/0269881113519509>
- Brikell, I., Kuja-Halkola, R., & Larsson, H. (2015). Heritability of attention-deficit hyperactivity disorder in adults. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 168(6), 406–413. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32335>
- Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA). (2011). *Canadian ADHD Practice Guidelines*. 3rd Ed. CADDRA.
- Capusan, A. J., Bendtsen, P., Marteinsdottir, I., & Larsson, H. (2019). Comorbidity of Adult ADHD and Its Subtypes With Substance Use Disorder in a Large Population-Based Epidemiological Study. *Journal of attention disorders*, 23(12), 1416–1426. <https://doi.org/10.1177/1087054715626511>
- Castells, X., Ramos-Quiroga, J. A., Rigau, D., Bosch, R., Nogueira, M., Vidal, X., & Casas, M. (2011). Efficacy of methylphenidate for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-regression analysis. *CNS drugs*, 25(2), 157–169. <https://doi.org/10.2165/11539440-000000000-00000>
- Caye, A., Rocha, T. B., Anselmi, L., Murray, J., Menezes, A. M., Barros, F. C., Gonçalves, H., Wehrmeister, F., Jensen, C. M., Steinhausen, H. C., Swanson, J. M., Kieling, C., & Rohde, L. A. (2016). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Trajectories From Childhood to Young Adulthood: Evidence From a Birth Cohort Supporting a Late-Onset Syndrome. *JAMA psychiatry*, 73(7), 705–712. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.0383>
- Cheung, C. H., Rijidijk, F., McLoughlin, G., Faraone, S. V., Asherson, P., & Kuntsi, J. (2015). Childhood predictors of adolescent and young adult outcome in ADHD. *Journal of psychiatric research*, 62, 92–100. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.01.011>

- Conners, C. K., Erhardt, D., Sparrow, E. P. (1999). *Conners' adult ADHD rating scales (CAARS): technical manual*. Multi-Health Systems Inc.
- Cortese, S., Adamo, N., Del Giovane, C., Mohr-Jensen, C., Hayes, A. J., Carucci, S., Atkinson, L. Z., Tessari, L., Banaschewski, T., Coghill, D., Hollis, C., Simonoff, E., Zuddas, A., Barbui, C., Purgato, M., Steinhausen, H. C., Shokraneh, F., Xia, J., & Cipriani, A. (2018). Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *The lancet. Psychiatry*, 5(9), 727–738. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30269-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30269-4)
- Dalsgaard, S., Østergaard, S. D., Leckman, J. F., Mortensen, P. B., & Pedersen, M. G. (2015). Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. *Lancet (London, England)*, 385(9983), 2190–2196. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61684-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61684-6)
- Diagnostic Interview for ADHD in Adults 2.0 (DIVA 2.0). En: Kooij, J. J. S. (2010). *Adult ADHD. Diagnostic assessment and treatment*. Pearson Assessment and Information BV.
- DuPaul, G. J., Power, T. J., Anastopoulos, A. D., Reid, R. (1998). *ADHD Rating Scale-IV: Checklists, norms, and clinical interpretation*. Guilford.
- Epstein, J. N., Johnson, D. E., Conners, C. K. (2001). *Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IVTM (CAADID)*. Multi-Health Systems Inc.
- Faraone, S. V., & Glatt, S. J. (2010). A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/hyperactivity disorder using meta-analysis of effect sizes. *The Journal of clinical psychiatry*, 71(6), 754–763. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04902pur>
- Faraone, S. V., & Mick, E. (2010). Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *The Psychiatric clinics of North America*, 33(1), 159–180. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2009.12.004>
- Faraone, S. V., Banaschewski, T., Coghill, D., Zheng, Y., Biederman, J., Bellgrove, M. A., Newcorn, J. H., Gignac, M., Al Saud, N. M., Manor, I., Rohde, L. A., Yang, L., Cortese, S., Almagor, D., Stein, M. A., Albatt, T. H., Aljoudi, H. F., Alqahtani, M., Asherson, P., Atwoli, L., ... Wang, Y. (2021). The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based conclusions about the disorder. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 128, 789–818. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.01.022>
- Faraone, S. V., Biederman, J., & Mick, E. (2006). The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychological medicine*, 36(2), 159–165. <https://doi.org/10.1017/S003329170500471X>
- Faraone, S. V., Silverstein, M. J., Antshel, K., Biederman, J., Goodman, D. W., Mason, O., Nierenberg, A. A., Rostain, A., Stein, M. A., & Adler, L. A. (2019). The Adult ADHD Quality Measures Initiative. *Journal of attention disorders*, 23(10), 1063–1078. <https://doi.org/10.1177/1087054718804354>
- Fayyad, J., Sampson, N. A., Hwang, I., Adamowski, T., Aguilar-Gaxiola, S., Al-Hamzawi, A., Andrade, L. H., Borges, G., de Girolamo, G., Florescu, S., Gureje, O., Haro, J. M., Hu, C., Karam, E. G., Lee, S., Navarro-Mateu, F., O'Neill, S., Pennell, B. E., Piazza, M., Posada-Villa, J., ... WHO World Mental Health Survey Collaborators (2017). The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Attention deficit and hyperactivity disorders*, 9(1), 47–65. <https://doi.org/10.1007/s12402-016-0208-3>
- Fredriksen, M., Halmøy, A., Faraone, S. V., & Haavik, J. (2013). Long-term efficacy and safety of treatment with stimulants and atomoxetine in adult ADHD: a review of controlled and naturalistic studies. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 23(6), 508–527. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.07.016>
- Garcia-Argibay, M., du Rietz, E., Lu, Y., Martin, J., Haan, E., Lehto, K., Bergen, S. E., Lichtenstein, P., Larsson, H., & Brikell, I. (2022). The role of ADHD genetic risk in mid-to-late life somatic health conditions. *Translational psychiatry*, 12(1), 152. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01919-9> Erratum in: *Transl Psychiatry*. (1):166.
- Gershon J. (2002). A meta-analytic review of gender differences in ADHD. *Journal of attention disorders*, 5(3), 143–154. <https://doi.org/10.1177/108705470200500302>
- Ginsberg, Y., Quintero, J., Anand, E., Casillas, M., & Upadhyaya, H. P. (2014). Underdiagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in adult patients: a review of the literature. *The primary care companion for CNS disorders*, 16(3), PCC.13r01600. <https://doi.org/10.4088/PCC.13r01600>
- Goldstein, S., Naglieri, J. A. (2011). Brown Attention-Deficit-Disorder Scales for adolescents and adults. En *Encyclopedia of child behavior and development*. Springer.
- Goodman, D. W., Mitchell, S., Rhodewalt, L., & Surman, C. B. (2016). Clinical Presentation, Diagnosis and Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in Older Adults: A Review of the Evidence and its Implications for Clinical Care. *Drugs & aging*, 33(1), 27–36. <https://doi.org/10.1007/s40266-015-0327-0>
- Goodman, D. W., Surman, C. B., Scherer, P. B., Salinas, G. D., & Brown, J. J. (2012). Assessment of physician practices in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *The primary care companion for CNS disorders*, 14(4), PCC.11m01312. <https://doi.org/10.4088/PCC.11m01312>
- Habel, L. A., Cooper, W. O., Sox, C. M., Chan, K. A., Fireman, B. H., Arbogast, P. G., Cheetham, T. C., Quinn, V. P., Dublin, S., Boudreau, D. M., Andrade, S. E., Pawloski, P. A., Raebel, M. A., Smith, D. H., Acha-coso, N., Uratsu, C., Go, A. S., Sidney, S., Nguyen-Huynh, M. N., Ray, W. A., ... Selby, J. V. (2011). ADHD medications and risk of serious cardiovascular events in young and middle-aged adults. *JAMA*, 306(24), 2673–2683. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1830>
- Instanes, J. T., Klungsoyr, K., Halmøy, A., Fasmer, O. B., & Haavik, J. (2018). Adult ADHD and Comorbid Somatic Disease: A Systematic Literature Review. *Journal of attention disorders*, 22(3), 203–228. <https://doi.org/10.1177/1087054716669589>
- Jaeschke, R. R., Sujkowska, E., & Sowa-Kućma, M. (2021). Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: a narrative review. *Psychopharmacology*, 238(10), 2667–2691. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05946-0>
- Jain, R., Jain, S., & Montano, C. B. (2017). Addressing Diagnosis and Treatment Gaps in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *The primary care companion for CNS disorders*, 19(5), 17nr02153. <https://doi.org/10.4088/PCC.17nr02153>
- Katzman, M. A., Bilkey, T. S., Chokka, P. R., Fallu, A., & Klassen, L. J. (2017). Adult ADHD and comorbid disorders: clinical implications of a dimensional approach. *BMC psychiatry*, 17(1), 302. <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1463-3>
- Kessler, R. C., Adler, L. A., Gruber, M. J., Sarawate, C. A., Spencer, T., & Van Brunt, D. L. (2007). Validity of the World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) Screener in a representative sample of health plan members. *International journal of methods in psychiatric research*, 16(2), 52–65. <https://doi.org/10.1002/mpr.208>
- Kessler, R. C., Adler, L., Ames, M., Demler, O., Faraone, S., Hiripi, E., Howes, M. J., Jin, R., Secnik, K., Spencer, T., Ustun, T. B., & Walters, E. E. (2005). The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population. *Psychological medicine*, 35(2), 245–256. <https://doi.org/10.1017/s0033291704002892>

- Kessler, R. C., Adler, L., Barkley, R., Biederman, J., Conners, C. K., Demler, O., Faraone, S. V., Greenhill, L. L., Howes, M. J., Secnik, K., Spencer, T., Ustun, T. B., Walters, E. E., & Zaslavsky, A. M. (2006). The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *The American journal of psychiatry*, 163(4), 716–723. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.4.716>
- Kessler, R. C., Green, J. G., Adler, L. A., Barkley, R. A., Chatterji, S., Faraone, S. V., Finkelman, M., Greenhill, L. L., Gruber, M. J., Jewell, M., Russo, L. J., Sampson, N. A., & Van Brunt, D. L. (2010). Structure and diagnosis of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: analysis of expanded symptom criteria from the Adult ADHD Clinical Diagnostic Scale. *Archives of general psychiatry*, 67(11), 1168–1178. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.146>
- Kieling, R., & Rohde, L. A. (2012). ADHD in children and adults: diagnosis and prognosis. *Current topics in behavioral neurosciences*, 9, 1–16. https://doi.org/10.1007/7854_2010_115
- Kooij, J. J., Huss, M., Asherson, P., Akehurst, R., Beusterien, K., French, A., Sasané, R., & Hodgkins, P. (2012). Distinguishing comorbidity and successful management of adult ADHD. *Journal of attention disorders*, 16(5 Suppl), 3S–19S. <https://doi.org/10.1177/1087054711435361>
- Kooij, J., Bijaenga, D., Salerno, L., Jaeschke, R., Bitter, I., Balázs, J., Thome, J., Dom, G., Kasper, S., Nunes Filipe, C., Stes, S., Mohr, P., Lepäämäki, S., Casas, M., Bobes, J., McCarthy, J. M., Richarte, V., Kjems Philipsen, A., Pehlivanidis, A., Niemela, A., ... Asherson, P. (2019). Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, 56, 14–34. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.11.001>
- Koolwijk, I., Stein, D. S., Chan, E., Powell, C., Driscoll, K., & Barbaresi, W. J. (2014). “Complex” attention-deficit hyperactivity disorder, more norm than exception? Diagnoses and comorbidities in a developmental clinic. *Journal of developmental and behavioral pediatrics: JDBP*, 35(9), 591–597. <https://doi.org/10.1097/DBP.000000000000109>
- Krinzinger, H., Hall, C. L., Groom, M. J., Ansari, M. T., Banaschewski, T., Buitelaar, J. K., Carucci, S., Coghill, D., Danckaerts, M., Dittmann, R. W., Falissard, B., Garas, P., Inglis, S. K., Kovshoff, H., Kochhar, P., McCarthy, S., Nagy, P., Neubert, A., Roberts, S., Sayal, K., ... ADDUCE Consortium (2019). Neurological and psychiatric adverse effects of long-term methylphenidate treatment in ADHD: A map of the current evidence. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 107, 945–968. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.09.023>
- Lara, C., Fayyad, J., de Graaf, R., Kessler, R. C., Aguilar-Gaxiola, S., Angermeyer, M., Demeytneare, K., de Girolamo, G., Haro, J. M., Jin, R., Karam, E. G., Lépine, J. P., Mora, M. E., Ormel, J., Posada-Villa, J., & Sampson, N. (2009). Childhood predictors of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: results from the World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. *Biological psychiatry*, 65(1), 46–54. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.10.005>
- Magnin, E., & Maurs, C. (2017). Attention-deficit/hyperactivity disorder during adulthood. *Revue neurologique*, 173(7-8), 506–515. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.07.008>
- Mao, A. R., & Findling, R. L. (2014). Comorbidities in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a practical guide to diagnosis in primary care. *Postgraduate medicine*, 126(5), 42–51. <https://doi.org/10.3810/pgm.2014.09.2799>
- McCann, B. S., & Roy-Byrne, P. (2004). Screening and diagnostic utility of self-report attention deficit hyperactivity disorder scales in adults. *Comprehensive psychiatry*, 45(3), 175–183. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2004.02.006>
- Moffitt, T. E., Arseneault, L., Belsky, D., Dickson, N., Hancox, R. J., Harrington, H., Houts, R., Poulton, R., Roberts, B. W., Ross, S., Sears, M. R., Thomson, W. M., & Caspi, A. (2011). A gradient of childhood self-control predicts health, wealth, and public safety. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(7), 2693–2698. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010076108>
- Moffitt, T. E., Houts, R., Asherson, P., Belsky, D. W., Corcoran, D. L., Hammerle, M., Harrington, H., Hogan, S., Meier, M. H., Polanczyk, G. V., Poulton, R., Ramrakha, S., Sugden, K., Williams, B., Rohde, L. A., & Caspi, A. (2015). Is Adult ADHD a Childhood-Onset Neurodevelopmental Disorder? Evidence From a Four-Decade Longitudinal Cohort Study. *The American journal of psychiatry*, 172(10), 967–977. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14101266>
- Mowlem, F. D., Skirrow, C., Reid, P., Maltezos, S., Nijjar, S. K., Merwood, A., Barker, E., Cooper, R., Kuntsi, J., & Asherson, P. (2019). Validation of the Mind Excessively Wandering Scale and the Relationship of Mind Wandering to Impairment in Adult ADHD. *Journal of attention disorders*, 23(6), 624–634. <https://doi.org/10.1177/1087054716651927>
- Murphy, K. R., & Adler, L. A. (2004). Assessing attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: focus on rating scales. *The Journal of clinical psychiatry*, 65 Suppl 3, 12–17.
- National Collaborating Centre for Mental Health (UK). (2009). Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults. British Psychological Society (UK).
- Osland, S. T., Steeves, T. D., & Pringsheim, T. (2018). Pharmacological treatment for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders. *The Cochrane database of systematic reviews*, 6(6), CD007990. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007990.pub3>
- Philipsen, A., Jans, T., Graf, E., Matthies, S., Borel, P., Colla, M., Gentschow, L., Langner, D., Jacob, C., Groß-Lesch, S., Sobanski, E., Alm, B., Schumacher-Stien, M., Roesler, M., Retz, W., Retz-Junginger, P., Kis, B., Abdel-Hamid, M., Heinrich, V., Huss, M., ... Comparison of Methylphenidate and Psychotherapy in Adult ADHD Study (COMPAS) Consortium (2015). Effects of Group Psychotherapy, Individual Counseling, Methylphenidate, and Placebo in the Treatment of Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA psychiatry*, 72(12), 1199–1210. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2146>
- Polanczyk, G. V., Willcutt, E. G., Salum, G. A., Kieling, C., & Rohde, L. A. (2014). ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *International journal of epidemiology*, 43(2), 434–442. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt261>
- Preuss, C. V., Kalava, A., & King, K. C. (2022). *Prescription of Controlled Substances: Benefits and Risks*. En StatPearls. StatPearls Publishing.
- Primich, C., & Iennaco, J. (2012). Diagnosing adult attention-deficit hyperactivity disorder: the importance of establishing daily life contexts for symptoms and impairments. *Journal of psychiatric and mental health nursing*, 19(4), 362–373. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2850.2011.01845.x>
- Ramos-Quiroga, J. A., Bosch, R., Richarte, V., Valero, S., Gómez-Barrros, N., Nogueira, M., Palomar, G., Corrales, M., Sáez-Francàs, N., Corominas, M., Real, A., Vidal, R., Chalita, P. J., & Casas, M. (2012). Criterion and concurrent validity of Conners Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV (CAADID) Spanish version. *Revista de psiquiatria y salud mental*, 5(4), 229–235. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2012.05.004>
- Retz, W., Retz-Junginger, P., Thome, J., & Rösler, M. (2011). Pharmacological treatment of adult ADHD in Europe. *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 12 Suppl 1, 89–94. <https://doi.org/10.3109/15622975.2011.603229>

- Rodríguez-Jiménez, R., Ponce, G., Monasor, R., Jiménez-Giménez, M., Pérez-Rojo, J. A., Rubio, G., Jiménez Arriero, & Palomo, T. (2001). Validación en población española adulta de la Wender Utah Rating Scale para la evaluación retrospectiva de trastorno por déficit de atención e hiperactividad en la infancia [Validation in the adult Spanish population of the Wender Utah Rating Scale for the retrospective evaluation in adults of attention deficit/hyperactivity disorder in childhood]. *Revista de neurología*, 33(2), 138–144.
- Rostain, A. R. (2018). The science behind the ASRS: the World Health Organization Adult ADHD Self-Report Rating Scale. National Association for Continuing Education. Available from: <https://www.naceonline.com/learn/course/asrs-part-1-of-3-the-science-behind-the-asrs/section-1/webcast-video>.
- Rucklidge J. J. (2010). Gender differences in attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Psychiatric clinics of North America*, 33(2), 357–373. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2010.01.006>
- Seli, P., Smallwood, J., Cheyne, J. A., & Smilek, D. (2015). On the relation of mind wandering and ADHD symptomatology. *Psychonomic bulletin & review*, 22(3), 629–636. <https://doi.org/10.3758/s13423-014-0793-0>
- Sibley, M. H., Mitchell, J. T., & Becker, S. P. (2016). Method of adult diagnosis influences estimated persistence of childhood ADHD: a systematic review of longitudinal studies. *The lancet. Psychiatry*, 3(12), 1157–1165. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30190-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30190-0)
- Spencer, T. J., Biederman, J., & Mick, E. (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *Ambulatory pediatrics: the official journal of the Ambulatory Pediatric Association*, 7(1 Suppl), 73–81. <https://doi.org/10.1016/j.ambp.2006.07.006>
- Stickley, A., Tachimori, H., Inoue, Y., Shinkai, T., Yoshimura, R., Nakamura, J., Morita, G., Nishii, S., Tokutsu, Y., Otsuka, Y., Egashira, K., Inoue, M., Kubo, T., Tesen, H., Takashima, N., Tominaga, H., Koyanagi, A., & Kamio, Y. (2018). Attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and suicidal behavior in adult psychiatric outpatients. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 72(9), 713–722. <https://doi.org/10.1111/pcn.12685>
- Surman, C. B., Biederman, J., Spencer, T., Miller, C. A., McDermott, K. M., & Faraone, S. V. (2013). Understanding deficient emotional self-regulation in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a controlled study. *Attention deficit and hyperactivity disorders*, 5(3), 273–281. <https://doi.org/10.1007/s12402-012-0100-8>
- Thapar, A., Cooper, M., Eyre, O., & Langley, K. (2013). What have we learnt about the causes of ADHD?. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 54(1), 3–16. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2012.02611.x>
- Ustun, B., Adler, L. A., Rudin, C., Faraone, S. V., Spencer, T. J., Berglund, P., Gruber, M. J., & Kessler, R. C. (2017). The World Health Organization Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Self-Report Screening Scale for DSM-5. *JAMA psychiatry*, 74(5), 520–527. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0298>
- Valdizán, J. R., & Izaguerri-Gracia, A. C. (2009). Trastorno por déficit de atención/hiperactividad en adultos [Attention deficit hyperactivity disorder in adults]. *Revista de neurología*, 48 Suppl 2, S95–S99.
- van Lieshout, M., Luman, M., Twisk, J. W., van Ewijk, H., Groenman, A. P., Thissen, A. J., Faraone, S. V., Heslenfeld, D. J., Hartman, C. A., Hoekstra, P. J., Franke, B., Buitelaar, J. K., Rommelse, N. N., & Oosterlaan, J. (2016). A 6-year follow-up of a large European cohort of children with attention-deficit/hyperactivity disorder-combined subtype: outcomes in late adolescence and young adulthood. *European child & adolescent psychiatry*, 25(9), 1007–1017. <https://doi.org/10.1007/s00787-016-0820-y>
- Volkow, N. D., & Swanson, J. M. (2013). Clinical practice: Adult attention deficit-hyperactivity disorder. *The New England journal of medicine*, 369(20), 1935–1944. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1212625>
- Wilens, T. E., Biederman, J., Faraone, S. V., Martelon, M., Westerberg, D., & Spencer, T. J. (2009). Presenting ADHD symptoms, subtypes, and comorbid disorders in clinically referred adults with ADHD. *The Journal of clinical psychiatry*, 70(11), 1557–1562. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04785pur>
- Willcutt E. G. (2012). The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 9(3), 490–499. <https://doi.org/10.1007/s13311-012-0135-8>
- Xu, G., Strathearn, L., Liu, B., Yang, B., & Bao, W. (2018). Twenty-Year Trends in Diagnosed Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Among US Children and Adolescents, 1997-2016. *JAMA network open*, 1(4), e181471. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.1471>
- Zhu, H. J., Patrick, K. S., Straughn, A. B., Reeves, O. T., 3rd, Bernstein, H., Shi, J., Johnson, H. J., Knight, J. M., Smith, A. T., Malcolm, R. J., & Markowitz, J. S. (2017). Ethanol Interactions With Dexamethylphenidate and dl-Methylphenidate Spheroidal Oral Drug Absorption Systems in Healthy Volunteers. *Journal of clinical psychopharmacology*, 37(4), 419–428. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000721>



Línea
Neurociencias

PRESENTAMOS NUESTRA
COMPLETA LÍNEA DE **ANTIDEPRESIVOS**

Atenix
SERTRALINA 25/50/100 mg

Sertralina

25 mg x 30 comp. recub.
50 mg x 30 y 60 comp. ran.
100 mg x 30 comp. ran.

PAMI **IOMA** **pap**



Fαpris
DESVENLAFAXINA 50 - 100 mg

Desvenlafaxina

50 - 100 mg
x 30 comp. recubiertos.

PAMI **IOMA** **pap**



Odranal
Bupropion 150 mg
Liberación Controlada

Bupropion

150 mg x 30 y 60 comp. recub.
de liberación controlada

PAMI



MIRTAZAPINA 30 mg
COMENTER

Mirtazapina

30 mg x 30 comp. ran.

PAMI





PRESENTAMOS NUESTRA
COMPLETA LÍNEA DE

ANTIPSIKÓTICOS

Quetiazic[®]

Quetiapina 25 - 100 - 200 - 300 mg

Quetiapina

25 mg x 30 y 60 comp. ran.

100 mg x 30 y 60 comp. ran.

200 mg x 30 y 60 comp. ran.

300 mg x 30 comp. ran.



Quetiazic[®] XR

Quetiapina 50 - 200 - 300 - 400 mg

Liberación Prolongada

Quetiapina

50 - 200 - 300 - 400 mg

x 30 comp. recubiertos

de acción prolongada.



ARIZIC[®]

Aripiprazol

Aripiprazol

5 - 10 - 15 - 20 mg

x 30 comp. recubiertos.



LURAZIC[®]

Lurasidona 20/40/60/80 mg

Lurasidona

20- 40- 60- 80 mg

x 30 comp. recubiertos.



DOZIC[®]

Risperidona 0,5-1-2-3 mg

Risperidona

0,5 mg x 20 comp. ran.

1-2-3 mg x 20 y 60 comp. ran.

