

DÉFICIT DE ATENCIÓN CON/SIN HIPERACTIVIDAD (ADHD): TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Luis F. Villar Alvarez¹

RESUMEN

El autor realiza una exhaustiva revisión de los diversos tratamientos psicofarmacológicos, sus indicaciones y efectos secundarios. Igualmente, nos propone un protocolo de seguimiento que facilite, no solo la idoneidad de la prescripción sin, igualmente, la optimización de sus indicaciones y seguridad. (Editor).

PALABRAS CLAVE: TDAH, psicofarmacología, seguridad, indicación

INTRODUCCIÓN

Los trastornos de la atención son hoy en día uno de los diagnósticos más frecuentes en Psiquiatría Infanto-juvenil. Esta alteración es más frecuente en hombres que en mujeres, con una sintomatología amplia y de intensidad variable, que con bastante frecuencia se encuentra asociada a otros diagnósticos psiquiátricos. Si bien la etiología de este trastorno aun permanece poco clara, las investigaciones cada vez aportan más datos sobre la participación de los lóbulos frontales en la fisiopatología. La base biológica tiene una gran importancia en la etiopatogénesis, aunque generalmente no alcanza para describir algunos casos específicos, ya que este trastornos incluye

una serie de conductas de etiología diversa e interrelacionadas, por lo que el estudio desde un punto de vista psicobiosocial permite arribar a un diagnóstico correcto y a una aproximación terapéutica adecuada, en la cual debe estar incluido el niño, la familia, el colegio, el enfoque multimodal y el trabajo coordinado.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento farmacológico es una parte importante del tratamiento global del ADD/ADHD. Esta modalidad de tratamiento no debe ser interpretada como la forma de controlar la conducta, sino como el tratamiento de los síntomas del cuadro clínico.

¹ Médico psiquiatra. Buenos Aires (Argentina). E-mail: lvillar@ciudad.com.ar

Tratamiento con drogas estimulantes

Los estimulantes (Metilfenidato, Dextroanfetamina y Pemolina) constituyen los tratamientos farmacológicos más utilizados en Psiquiatría Infanto-juvenil. Está indicado para el tratamiento del ADD/ADHD con o sin hiperactividad en niños, adolescentes y adultos, en la narcolepsia, o en la obesidad exógena (Dextroanfetamina).

Otras posibles indicaciones son en el ADHD de niños pre-escolares, ADHD en niños con bajo rendimiento escolar asociado a cociente intelectual bajo, o en síntomas de ADHD en síndrome de X frágil, autismo, enfermedad orgánica cerebral o traumatismo craneoencefálico.

En la actualidad los estimulantes carecen de contraindicaciones absolutas, sin embargo deben ser tenidas en cuenta las siguientes condiciones como contraindicaciones relativas. Psicosis, embarazo, historias personal o familiar de abusos de sustancias, Enfermedad de Tourette, peso por debajo de la media normal, retraso del crecimiento, alteraciones de la tensión arterial o cardiopatías, alteración de la función hepática (Pemolina), y pacientes en tratamiento actual con IMAOs.

Metilfenidato

El aumento de la popularidad del Metilfenidato es debida a la eficacia en el control de los síntomas centrales de esta patología, reduciendo la hiperactividad y la impulsividad y mejorando la atención, que se traduce en una mejoría de la conducta, mejor rendimiento académico y un mayor cumplimiento de las tareas. El 75% responden al tratamiento en forma satisfactoria, mientras que entre el 10% al 30 % no responden y presenta efectos secundarios. La presencia de otros trastornos psiquiátricos concomitantes o signos neurológicos, suele afectar la respuesta al tratamiento. Antes de la utilización del Metilfenidato hay que asegurarse de haber hecho un diagnóstico correcto, ya que el ADD/ADHD, es la única indicación para el uso de estimulantes en niños. El uso del Metilfenidato ha sido motivo de controversias debido a la sobreutilización en niños que no alcanzan las expectativas de los padres o tienen problemas de conducta.

Descripción química y mecanismo de acción de las drogas estimulantes

El Metilfenidato está estructuralmente relacionado con la D-anfetamina, su mecanismo de acción es aumentando la liberación presináptica de dopamina, disminuyendo la recaptación presináptica de dopamina, inhibiendo la actividad de la MAO y como agonista postsináptico.

La D-anfetamina aumenta la transmisión dopaminérgica y noradrenérgica a través de la liberación de dopamina, inhibiendo la recaptación presináptica, inhibiendo la actividad de la MAO y aumentando la transmisión serotoninérgica.

La Pemolina es estructuralmente diferente, tiene muy poca actividad simpaticomimética y actúa principalmente sobre la transmisión dopaminérgica.

Farmacocinética

El Metilfenidato y la D-anfetamina se absorben dentro de los 30 a 60 minutos posteriores a su ingestión. Si bien tiene un primer paso hepático elevado que disminuye su concentración en plasma, su alta capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica hace que mantenga su efectividad. El efecto sobre la conducta aparece 30 minutos después de la absorción y se mantiene durante 3 a 6 horas, mientras que para la D-anfetamina y la Pemolina, este tiempo se prolonga hasta las 10 o 13 horas. El Metilfenidato tiene una baja unión a las proteínas plasmáticas, por lo que sufre una rápida metabolización a nivel hepático.

Niveles plasmáticos

Numerosos estudios han demostrado que no existe correlación entre los niveles plasmáticos y la respuesta terapéutica.

Efectos secundarios

Entre los efectos secundarios más comunes se encuentra el insomnio, reducción del apetito, irritabilidad, tendencia al llanto, dolor abdominal, o el efecto paradójico en la conducta. Producen aumento de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial pero clínicamente insignificante. Menos frecuentemente pueden producir psicosis, depresión, retraso del crecimiento, desencadenar Enfermedad de Tics previamente no manifestada, fatiga,

sedación, aplanamiento excesivo de la conducta, aumento de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca clínicamente significativas, hiperacusia, y alteración de la función hepática (Pemolina).

Estos efectos son fácilmente revertidos con la disminución de la dosis. El insomnio puede mejorar ajustando el horario de la última dosis, administrándola más temprano, en casos resistentes puede ser tratado con difenhidramina. Las molestias digestivas se reducen administrando la dosis en la mitad de la comida. Menos frecuente es la aparición de tics y reducción de la ganancia ponderal. Un efecto indeseable es el "efecto rebote" que ocurre frecuentemente al final del día, entre 5 y 15 horas después de la última dosis, lapso de tiempo durante el cual el niño puede presentar por la tarde irritabilidad, hiperactividad, incumplimiento, excitabilidad e insomnio, en muchos casos estos síntomas pueden ser corregidos agregando pequeñas dosis de Metilfenidato.

Un efecto secundario de marcada importancia es la aparición de sintomatología psicótica, muy rara a dosis terapéutica. La presencia de síntomas psicóticos es una contraindicación relativa, ya que un buen control de los síntomas psicóticos con neurolépticos permite el uso de estimulantes.

Los efectos secundarios muy poco frecuentes incluyen alopecia, hipersensibilidad (fiebre, artralgias, urticaria, rash, eritema multiforme, y dermatitis exfoliativa), angina, arritmias cardíacas y leucocitosis.

Los efectos secundarios a largo plazo del tratamiento con estimulantes son la disminución de la velocidad de ganancia ponderal y retraso en el crecimiento, que suele regresar a la normalidad tras la supresión del tratamiento. El control del peso y del crecimiento deben ser evaluados cada seis meses en estos pacientes.

Drogas estimulantes y umbral convulsivo

Si bien es cierto que los estimulantes pueden descender el umbral convulsivo no está demostrado que su uso aumente la frecuencia de las convulsiones. En algunos casos el ADD/ADHD se puede asociar a epilepsia; el tratamiento conjunto, anticonvulsivante y estimulante puede ser administrado, sin que se produzcan cambios

en el EEG, umbral convulsivo, pero sí en los niveles plasmáticos del anticonvulsivante por lo que la determinación de los niveles séricos del anticonvulsivante está especialmente indicada.

Evaluaciones previas al inicio y continuación del tratamiento

Dado que el uso de estimulantes en la infancia está solamente indicado en el ADD/ADHD, debe existir una evaluación correcta del paciente, así como absoluta seguridad en el diagnóstico. Antes del inicio del tratamiento deberá la evaluación clínica debe incluir un registro de peso, estatura, frecuencia cardíaca, la tensión arterial; y si bien no es indicación absoluta en la actualidad, la realización de un ECG no es incorrecta si el especialista lo considera oportuno.

En la evaluación previa también deberá hacerse hincapié en la presencia de tics o historia de movimientos involuntarios, o historia familiar de los mismos.

No es necesaria ninguna evaluación de laboratorio previa a la indicación de Metilfenidato o D-anfetamina; sin embargo y ante la potencialidad de la Pemolina de producir hepatitis química irreversible con la suspensión del tratamiento, deberá solicitar evaluación de la función hepática.

La administración de escalas de autoevaluación de efectos secundarios puede ser un buen punto de referencia para evaluar su posterior aparición.

Una vez iniciado el tratamiento y antes de incrementar la dosis, la determinación de peso, estatura, tensión arterial, y frecuencia cardíaca es recomendable, al igual que observar la aparición de tics o movimiento involuntarios.

Dosis y administración

El rango de dosis terapéutico para el Metilfenidato está entre 0.7mg/kg/dosis/2 veces al día. El tratamiento debe iniciarse con dosis de 5 mg por la mañana, luego la misma dosis dos veces al día y se continúa aumentando la dosis de a 5 mg hasta llegar a 20 mg/día en dos tomas, una por la mañana y otra al medio día. Para niños con un peso superior a los 30 Kg se puede iniciar el tratamiento con el doble de la dosis. Generalmente no se requieren dosis

superiores a 60 mg/día. El rango de dosis para la D-anfetamina es de 0.15 - 0.5 mg/kg/día/dosis, dos veces al día, no siendo necesarias dosis superiores a 40 mg/día, bastando en muchos casos con 10 mg/día. La dosis inicial para la Pemolina es de 18.5 mg, una vez al día por la mañana, aumentando de a 0.5 a 3 mg/kg/día, hasta una dosis máxima de 112.5 mg/día.

El efecto rebote del Metilfenidato se caracteriza por la aparición de irritabilidad, hiperactividad, y alteraciones de conducta como desobediencia, incumplimiento de las indicaciones, o hablar excesivamente, e insomnio; entre las 5 a 15 horas posteriores a la última dosis. El efecto rebote puede ser controlado con una pequeña dosis (2,5 mg a 5 mg) hacia el final del día.

Las drogas estimulantes producen disminución del apetito y por consiguiente descenso ponderal, por este motivo la administración de las mismas deben efectuarse inmediatamente posterior a la ingesta del desayuno o la comida del mediodía.

Vacaciones de tratamiento y reinicio de la dosis

La supresión del tratamiento en un período específico es una buena indicación en el protocolo de tratamiento. La supresión debe efectuarse durante los meses de verano coincidiendo con las vacaciones escolares.

Esta indicación en el tratamiento muchas veces es útil para que los padres puedan determinar nuevamente el estado basal, diferenciar los síntomas del efecto rebote de los síntomas específicos propios del ADHD, así como evaluar si la disminución del apetito, la irritabilidad, o insomnio son causados por el tratamiento.

Existen algunas situaciones en las cuales no se recomienda suspender el tratamiento, esto ocurre cuando el paciente o los padres no cumplen adecuadamente con la medicación, cuando existe posibilidad de abuso o sobreingesta por falta de vigilancia; en situaciones de dificultades interpersonales como abandono, divorcio, duelo; o en los casos en los cuales el paciente asiste a escuela de verano, o cuando la sintomatología genere una significativa disfunción de la conducta.

En caso que la evolución sin tratamiento farmacológico durante el verano sea favorable, los padres podrán decidir si continúan así, o evaluar nuevamente por el especialista la dosis de inicio.

Seguimiento del tratamiento con drogas estimulantes

El seguimiento del tratamiento con drogas estimulantes debe estar basado primariamente en la duración del mismo. En la actualidad no existe una indicación precisa de cuando debe ser finalizado. El inicio de la adolescencia suele ser un momento adecuado; os adolescentes con alto riesgo de abuso de sustancias son especialmente vulnerables al efecto euforizante de las drogas estimulantes y podrían desencadenar abuso de las mismas.

Muchas veces el paciente puede continuar con la sintomatología incluso en la vida adulta. Ante la intranquilidad de los padres de seguir con el tratamiento con estimulantes de por vida, puede pautarse el tratamiento en unidades de año escolar, comenzando en el momento del diagnóstico y continuarlo hasta al menos pasado un mes del próximo ciclo escolar. Durante el año escolar puede suspenderse el tratamiento en aquellos períodos en los que se observa una buena evolución y una evidente estabilidad, este período no debe ser el inicio de las clases ya que en este momento generalmente los docentes evalúan las potencialidades del alumno o se forman una idea de ellos.

Otro punto importante en el seguimiento del tratamiento es el establecimiento de la agenda de visitas. La frecuencia con la que se visita al especialista depende mucho de la modalidad de tratamiento. Así las entrevistas de asesoramiento y apoyo familiar es una vez al mes, psicoterapia individual dos veces al mes, psicoterapia destinada a la modificación de la conducta en forma semanal. Las evaluaciones con el médico especialista no deben realizarse con una frecuencia mayor de una vez al mes.

En las evaluaciones mensuales por el especialista deberá registrarse peso, estatura, frecuencia cardíaca, tensión arterial. Interrogará sobre acontecimientos especiales en la vida familiar, escolar, o en la relación con sus pares. El grado de cumplimiento con el tratamiento, así como la presencia de

efectos secundarios o tratamiento concomitantes debe ser apuntado en la historia clínica. Las evaluaciones clínicas por el pediatra al igual que la exploración de la función hepática en el tratamiento con Pemolina, se indicarán cada seis meses.

El médico especialista, y previa autorización del paciente y su familia debería solicitar información de la escuela o otros lugares en los que el paciente desarrolle alguna actividad como clubes, centros recreativos, o actividades extraescolares.

Las entrevistas con el especialista queda completada con las escalas específicas de evaluación tanto para determinar la evolución, la aparición de efectos secundarios, como registrar las observaciones realizadas por el personal docente.

Preguntas más frecuentemente efectuadas por los padres

Frecuentemente los padres acuden a la consulta con una historia previa de entrevistas a psicólogos, psicopedagogos, neurólogos, y pediatras; y no muchas veces encuentran un diagnóstico claro ni un tratamiento específico. La persistencia del motivo que generó la primer consulta, las reiteradas llamadas de atención del personal de la escuela, y las alteraciones en la dinámica familiar, generan en los padres un elevado nivel de angustia y preguntan cuando será efectivo el tratamiento. El tratamiento con drogas estimulantes es de efecto casi inmediato, sin embargo es necesario un período de dos semanas para establecer la dosis adecuada.

Deberá informarse que la medicación estimulante no es adictiva ni generará un cuadro de abstinencia cuando se interrumpa el tratamiento.

Otro tema que preocupa es por cuanto tiempo deberá realizar el tratamiento. El ADHD/ADD es una entidad cónica pero de evolución variable, por lo que también es variable la longitud del tratamiento. Un porcentaje entre 30% a 70% continúan con la sintomatología en la vida adulta y se benefician con la continuación del tratamiento.

No es necesario hacer determinaciones de droga en sangre para ver concentraciones

terapéuticas, ni variar la dosis en caso que el paciente aumente de peso o crezca. La dosis se modificará de acuerdo a las observaciones clínicas y a la respuesta terapéutica.

Muchas veces preocupa a los padres si el tratamiento debe ser también administrado en la escuela. El tratamiento produce mejorías no solo en la atención, también mejoran las relaciones con pares y la conducta. En caso de realizar actividades que requieren atención sostenida, inclusive en actividades extraescolares o deportes reglados y organizados, el tratamiento no debe ser interrumpido. Las personas en contacto con el niños o niña deben ser informados sobre posibles efectos secundarios.

Otra inquietud muy frecuente en los padres es si la medicación estimulante va a generar dependencia o si tiene riesgo de adicciones. Las drogas estimulantes no son adictivas, por el contrario, es mucho más frecuente el consumo de sustancias o dificultades emocionales en niños no tratados que en aquellos que reciben tratamiento

Tratamiento con drogas no estimulantes

La segunda línea de tratamiento son los antidepresivos tricíclicos. Los más comúnmente utilizados son la imipramina y la desipramina con dosis entre 80 a 150 mg/día y 100 mg/día respectivamente. También han resultado eficaces la nortriptilina a dosis de 75 mg/día, amitriptilina a dosis de 150 mg/día y clorimipramina a 100 mg/día. Los niños y adolescentes son especialmente sensibles a desarrollar alteraciones cardiovasculares. Se recomienda la realización de un ECG antes de iniciar el tratamiento, cuando esté tomando la dosis de 3 mg/kg/día y durante la dosis de mantenimiento, que no debe ser superior a 5 mg/kg/día. Cuando la dosis sea mayor de 1 mg/kg/día deberá administrarse 2 o 3 veces por día para evitar los efectos secundarios que se observan al obtener un pico en las concentraciones plasmáticas. Por el mismo motivo deben evitarse las presentaciones de liberación prolongada. La concentración plasmática de los antidepresivos tricíclicos suele ser constante y está relacionada con la dosis. El 50% de los pacientes están genéticamente predispuestos a metabolizar los antidepresivos tricíclicos en forma lenta

pudiendo alcanzar niveles plasmáticos tóxicos por lo que es fundamental en niños y adolescente la determinaciones plasmática. Entre los efectos secundarios más comunes que pueden observarse se encuentran a nivel gastrointestinal: náuseas, vómitos, molestias abdominales inespecíficas, y dolor abdominal, también pueden producir cefaleas, mareos, sequedad de boca, disminución del apetito y temblor de manos.

Otras drogas

Inhibidores de la MAO (IMAOs)

Los efectos secundarios, la alta posibilidad de interacción con otras drogas, así como la necesidad de vigilancia para seguir una dieta libre de tiramina, hace que el uso en niños no sea recomendable.

Bupropion

El bupropion es un antidepresivo estructuralmente diferente de los antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos u otro tipo. La dosis inicial para el tratamiento de esta patología es de 50 mg/día una vez al día la primera semana, dos veces al día la segunda y tres veces al día la tercera semana. La dosis óptima se encuentra entre 100 a 150 mg/día. Se ha observado que los niños que tiene problemas de conducta asociados al trastornos de la atención responde mejor a este tratamiento.

Fluoxetina

Tras el tratamiento con fluoxetina puede observarse una mejoría de los síntomas depresivos y del funcionamiento general. Se ha observado que agregar fluoxetina al tratamiento produce un significativo mejoramiento de la atención y concentración y alivia los síntomas depresivos, ansiedad, irritabilidad y oposicionismo que no responden al tratamiento con Metilfenidato solo. Los niños más profundamente afectados son los que muestran una mejoría más notable. La dosis de fluoxetina recomendada es de 20 mg/día.

Antipsicóticos

El riesgo de desarrollar discinesia tardía y la posibilidad que el efecto sedativo interfiera con las funciones cognitivas y del aprendizaje, hace desaconsejable el uso como línea primaria de tratamiento. Su uso está indicado en aquellos casos muy severos

que no responden a otros tratamientos. La tioridazina está especialmente indicada en el subgrupo diagnosticado de deficiencia mental con equivalentes de déficit de atención con hiperactividad. Dosis de 2.5 mg/kg, dosis media de 30 a 150 mg/día podrían ser efectivas en el tratamiento de trastornos de conducta severos e hiperactividad. La clorpromazina también puede usarse especialmente para el control de la conducta, la dosis media es de 100 mg/día, sin sobrepasar el máximo de 150 a 200 mg/día. El haloperidol ha demostrado ser efectivo en los casos con marcada hiperactividad o reacciones de agresividad, la dosis media a usar es de 0.5 a 2.0 mg/día (0.025 mg/día para un peso de 20 a 80 kg).

Una buena indicación son los neurolépticos atípicos, la risperidona es efectiva en el control de la hiperactividad y de la impulsividad, si producir interferencias en la atención. Por otro lado es muy baja la potencialidad de dar efectos adversos más comunes en los neurolépticos clásicos.

Agonistas alfa-adrenérgicos

La clonidina es un antidepresivo de acción central, agonista de los receptores alfa 2 adrenérgicos que actúa preferentemente en las neuronas presinápticas inhibiendo la recaptación de norepinefrina. La clonidina y los estimulantes tienen efectos diferentes en el tratamiento del déficit de atención, el Metilfenidato mejora la atención y disminuye la distraibilidad, mientras que la clonidina aumenta la tolerancia a la frustración y disminuye la hipervigilancia. La mejor respuesta se observa en niños excesivamente hiperactivos, muy enérgicos, impulsivos o desinhibidos, frecuentemente también diagnosticados de trastornos de conducta o conducta oposicionista. La clonidina no es efectiva en el tratamiento del déficit de atención sin hiperactividad. La vida media de la clonidina es de 4 a 6 horas en los niños y de 8 a 12 horas en los adolescentes. Los efectos terapéuticos suelen aparecer después de un mes de tratamiento, la dosis de inicio debe ser de 0.05 mg/día, aumentando de a 0.05 mg cada tres días hasta una dosis de 0.05 mg cuatro veces al día (3 - 5 mg /kg). El efecto secundario reportado más frecuentemente es sedación, que ocurre dentro de la hora posterior a su ingestión, la tolerancia al

efecto sedativo suele ocurrir aproximadamente a las tres semanas de iniciado el tratamiento. El tratamiento con clonidina no debe ser suspendido bruscamente por la posibilidad de desencadenar una crisis hipertensiva grave y síntomas como nerviosismo, agitación o dolor de cabeza. Debe evitarse el uso en niños con sintomatología depresiva, o con antecedentes personales o familiares de depresión, ya que el 5% de los niños o adolescentes tratados con clonidina pueden desarrollar sintomatología depresiva. La clonidina está especialmente indicada en niños diagnosticados de ADD/ADHD y enfermedad de Tourette concomitante, o en aquellos casos en los que los efectos secundarios de las drogas estimulantes limitan su uso. Hay que tener en cuenta la

posibilidad del uso sinérgico de clonidina con Metilfenidato, especialmente en los niños diagnosticados de ADD/ADHD con marcada hiperactividad, hipervigilancia y muy distraíbles. La combinación de ambas drogas también permite reducir la dosis del Metilfenidato hasta un 40%, de gran utilidad en aquellos niños que presentan efectos secundarios como insomnio o disminución de peso, que puede ocurrir con estimulantes.

REFERENCIAS:

Dr. Luis F. Villar Alvarez.
Calle Sucre 2315, 2º - B
Ciudad de Buenos Aires - 1428
Argentina
E-Mail: lvillar@ciudad.com.ar

BIBLIOGRAFÍA

- A. Polaino-Lorente: Hiperactividad Infantil. Monografías de Psiquiatría. 4:7-52, 1995.
- G. Weis: Attention Deficit Hyperactivity disorder. In Child and Adolescent Psychiatry A Comprehensive Textbook, M Lewis (ed). USA 1991, pp 544-561.
- L.L. Greenhill: Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: Pharmacotherapy. Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America, 1 (2), 411-439, 1992.
- W.H. Green: Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Nonstimulant Drugs in the Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America, 1 (2), 449-463, 1992.
- W.E. Pelham and S.E. Sams: Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: Behavior Modification. Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America, 1 (2), 505-515, 1992.
- L. Hechtman: Long-term Outcome in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. Attention Deficit hyperactivity Disorder. Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America, 1 (2), 553-563, 1992.
- S. Mannuzza and R. Gittelman Klein: Predictors of Outcome of Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America, 1 (2), 567-577, 1992.

M. Weis: Changes in the Approach to Pharmacotherapy for ADHD. *Child and Adolescent Psychopharmacology News*. 1(1), 5-9, 1996.

J. Toro: *Psiquiatría de la Infancia y Adolescencia*. En *Introducción a la Psicopatología y la Psiquiatría*, 3^{ed}, J. Vallejo-Ruiloba, Salvat (eds), España, 1991. 44, 735-755.

P. Barker: Hyperkinetic and Attention Deficit Disorder. In *Basic Child Psychiatric* 5^{ed}. 1988. 9, 163-170.

A. Baumgartel, M.L. Wolraich, M. Dietrich: Comparison of Diagnostic Criteria for Attention Deficit Disorder in a German Elementary School Sample. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 34 (5), 629-638. 1995.

R. Schachar and R. Tannock: Test Four Hypotheses for the Comorbidity of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 34 (5), 639-648. 1995.

Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 34 (5), 639-648. 1995.

L. Barrickman, P.J. Perry and A.J. Allen: Bupropion versus Methylphenidate in the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 34 (5), 649-657. 1995.

N.K. Dulkan: *Attention Deficit Disorder: practical Techniques in Child and Adolescent Psychopharmacology*. American Psychiatric Association, 1995.

J.A. Biederman: Comorbidity of Attention Deficit Hyperactivity Disorder with Conduct, Depressive, Anxiety and Other Disorder. *Am. J. Psychiatry* 148:5, 564-577, 1991.

R.A. Barkley, A.D. Anastopoulos, D.C. Guevremont: Adolescent with ADHD: Patterns of Behavioral Adjustment, Academic Functioning and Treatment Utilization. *J. Am. Child Adolesc. Psychiatry*, 30:5, 752-761, 1991.