

# Avances de TDAH y su aplicabilidad en Atención primaria pediátrica

A. Molina-Carballo, F. Justicia-Martínez, A. Naranjo-Gómez, J. Uberos, A. Muñoz-Hoyos  
Unidad de Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Universitario San Cecilio. Granada

## Editorial

El presente trabajo pretende revisar y difundir las recientes aportaciones conceptuales al conocimiento del Trastorno por déficit de atención con/sin hiperactividad, así como exponer brevemente aspectos útiles para la práctica en Atención primaria de Salud. El cuadro clínico es una categoría específica dentro de los trastornos mentales habitualmente diagnosticados en la infancia, niñez o adolescencia, según recoge el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, 4 ed. (DSM-IV-TR), a saber, trastornos de:

1. Retraso mental.
2. Aprendizaje.
3. Desarrollo de la coordinación (TDC).
4. Comunicación.
5. Generalizados del desarrollo.
6. Por déficit de atención/hiperactividad (TDAH).
7. Tics.
8. La conducta alimentaria, y
9. Eliminación

Dentro del 2º apartado, trastornos del aprendizaje, se incluyen los de: 1) lectura, 2) cálculo, 3) expresión escrita y 4) no especificado. Entre los trastornos de la comunicación figuran los de: a) lenguaje expresivo, b) mixto (expresivo-receptivo), c) fonológico, d) tartamudeo y e) no especificado. Se estima que el conjunto de los trastornos del aprendizaje tienen una prevalencia entre el 10 y 15% y son la causa principal de fracaso escolar, siendo el

TDAH el trastorno mental más frecuentemente diagnosticado.

El déficit de atención/hiperactividad (TDAH) es una patología neurobiológica caracterizada por la presencia de inatención, hiperactividad y niveles elevados de impulsividad –según criterios del (DSM-IV) [1]–, jugando un papel central los problemas relacionados con la inhibición, con el control de los impulsos y con la aversión a la frustración y al retraso de la gratificación. Con índices de prevalencia de un 8% de la población infantil y un 5% de la población adulta según la OMS [2], y ratios en función del género de 3 a 1 (varón/mujer), es clásico establecer la existencia de tres subtipos (inatento, hiperactivo-impulsivo y combinado). Aunque el TDAH se presenta como un trastorno aislado en una minoría de sujetos, habitualmente es comórbido con otros trastornos de conducta y trastornos emocionales; más frecuentemente con el trastorno oposicional-desafiante, el trastorno de conducta y el consumo de drogas de abuso.

La alteración neurobiológica subyacente es, en gran medida, un déficit dopaminérgico y noradrenérgico en los circuitos frontoestriales (prefrontal-estriatal-talámico-cortical) que afectan al funcionamiento ejecutivo en el rendimiento cognitivo. Por funciones ejecutivas, que se sitúan en el nivel más elevado de la jerarquía cognitiva, entendemos las capacidades mentales necesarias para la

formulación de objetivos y la planificación de estrategias idóneas para alcanzarlos optimizando el rendimiento.

Otro tipo específico dentro de las patologías del aprendizaje es el Trastorno de aprendizaje no verbal (TANV), con base neurobiológica subyacente distinta del TDAH, en cuanto se defiende una disfunción del hemisferio derecho (no dominante) vinculada a una mala conectividad interhemisférica o a una alteración de la sustancia blanca. Esta base anatómica concuerda con su expresividad clínica, caracterizada por dificultades para la competencia social, bajo rendimiento académico en matemáticas, dificultades visuoespaciales, mala coordinación motora y problemas de funcionamiento emocional [2], a pesar de demostrarse una capacidad cognitiva normal.

El trastorno del aprendizaje no verbal (TANV) no está incluido en el DSM-IV, aunque podría encuadrarse dentro de los un trastornos de aprendizaje no especificados o como TDC, aunque la tendencia actual es asignarle una categoría específica, por su carácter diferente al resto de trastornos, aunque comparte buena parte de su complejo sintomático con el TDAH. Según algunos estudios hasta el 50% de los niños con TANV cumplen con los criterios del DSM-IV para ser diagnosticados como TDAH, dato que justificaría la persistencia de una confusión terminológica: las distintas sinonimias usadas a lo largo del tiempo para el hoy denominado TDAH, mezclan este trastorno con el de aprendizaje no verbal.

La memoria de trabajo, la capacidad de inhibición de respuesta y el lenguaje, son habilidades que, en mayor o menor grado y de forma distinta, están alteradas en el TDAH, en el trastorno específico del lenguaje, en la dislexia, en el TANV y en los trastornos del espectro autista (TEA).

Volviendo al TDAH, y puesto que no disponemos de un marcador biológico, su

diagnóstico depende en la actualidad exclusivamente de los síntomas, según 18 criterios diagnósticos basados en encuestas y entrevistas en profundidad, criterios propuestos por los grupos de expertos internacionales agrupados en el DSM-IV y en la CIE-10. Además, para llegar a un diagnóstico preciso se deben descartar otras enfermedades, como hipoacusia, retraso mental, autismo, ansiedad o depresión, etc.; y los síntomas deben estar presentes, como mínimo, durante 6 meses, y algunos de ellos, incluso desde antes de los 6 años de edad; debiendo presenciarse en, al menos, dos entornos diferentes (vg en el colegio y en el hogar).

En nuestro entorno la prueba más empleada es la escala de hiperactividad de Conners modificada por Farré y Narbona. La falta de correlación entre los propios informantes, padres y educadores, hace que la validez de estos métodos se ponga en duda hasta incluso, invalidar el diagnóstico al no concurrir los requisitos del DSM-IV y de la CIE-10. Se exige cada vez más apoyar el diagnóstico clínico con pruebas objetivas de laboratorio y en registros de observación conductual.

La valoración clínica habitual de un sujeto con sospecha de TDAH debe empezar con una anamnesis que recoja los antecedentes vinculados con la hiperactividad (p. ej., bajo peso al nacer, trastornos del sueño y llanto e inquietud durante el periodo de lactancia, familiares con el mismo cuadro, etc.), y los aspectos sociofamiliares y educativos (rendimiento escolar). Debe continuar con un examen clínico-neurológico (en búsqueda de signos menores como déficit motores y dificultades de la coordinación motora - sincinesias, equilibrio, tono muscular, reflejos asimétricos, etc.-). Para algunos autores, posteriormente debe realizarse un EEG para detectar alteraciones bioeléctricas y/o de dominio de la actividad lenta theta, test neuropsicológicos y, si es posible, y en entornos de investigación, estudios neurofisiológicos con potenciales

## A. Molina-Carballo y cols. Avances en TDAH y su aplicabilidad en Atención primaria pediátrica

cognitivos, como la P-300 y estudios más complejos, como la magnetoencefalografía (MEG) y la resonancia magnética funcional (RMf).

En la Unidad de NeuroPediatría de nuestro hospital realizamos: 1. Anamnesis y exploración clínica detallada. 2. Test: Conner modificado, CDI (cuestionario de depresión infantil), SDQ (Cuestionario de Capacidades y Dificultades) y d2 (Test de atención). 3. Analítica general incluyendo TSH. Los test se vuelven a aplicar después del ensayo de tratamiento farmacológico, en caso de ser indicado. Sólo en pacientes seleccionados se realiza una valoración neuropsicológica especializada, EEG y pruebas de imagen. El EEG se realiza en caso de antecedente familiar o personal de cuadro convulsivo o en presencia de alteración del sueño y/o trastorno del lenguaje. Igualmente, sólo realizamos un ECG y/o valoración cardiológica en aquellos pacientes con patología personal o antecedentes cardiovasculares familiares relevantes. Es de reseñar el interés que tiene a este respecto la valoración del intervalo QTc en el ECG. Los fármacos para el TDAH son agentes simpaticomiméticos, y en pacientes tratados hay un pequeño incremento aunque significativo de la tensión arterial, de la frecuencia cardiaca y de los parámetros del ritmo cardiaco. El QTc es un marcador del riesgo de acontecimientos adversos y de muerte súbita. Si en las mujeres y niños se considera prolongado un QTc >460 ms (puesto que este valor representa como máximo un 1% de la distribución normal del QTc [valor normal en varones adultos: 300-450 ms]), la frecuencia de dicha prolongación es del 0.27% de pacientes pediátricos TDAH tratados.

Los criterios de diagnóstico del TDAH establecidos en el DSM-IV se utilizan desde hace 15 años y aportaciones recientes inciden en su valoración y revisión a fin de precisarlos así como y su aplicabilidad a las distintas poblaciones de pacientes. Actualmente se describe el TDAH como un

trastorno del desarrollo que consiste en dos dimensiones de síntomas: déficit de atención (DA) y un comportamiento hiperactivo-impulsivo (HI); requiriéndose para el diagnóstico al menos seis de los nueve síntomas de cada dimensión, que a su vez permitirán subclasificarlo en tres tipos: combinado (C), déficit de atención o hiperactividad-impulsividad.

A continuación vamos a repasar las aportaciones de Barkley y cols. [3] con vistas a revisar los criterios diagnósticos y su adecuación a todas las edades. Las dos dimensiones de síntomas (DA e HI) están muy interrelacionadas entre sí, de manera que la presencia de síntomas más graves en una dimensión irá asociada a unos síntomas más graves en la otra, reflejando un amplio espectro sintomático poblacional. Además, en los criterios del DSM-IV hay una repetición considerable entre la lista de síntomas del DA y la lista de síntomas de HI (por ej., la distractibilidad está presente en ambos listados). De los nueve síntomas del DA, en adultos, Barkley y cols. [3] encontraron que sólo se necesita uno (a menudo la distractibilidad) para hacer la discriminación de un grupo de control normal.

Puesto que la expresión del TDAH puede variar con las distintas fases del desarrollo (infancia, adolescencia y edad adulta), se cree necesario conservar una lista algo más amplia para poder diagnosticar a cualquier grupo de edad. Y ponen como ejemplo que algunos items de hiperactividad que son valiosos para detectar la fase temprana en la infancia, no son necesarios en la edad adulta, puesto que los síntomas de la HI se presentan antes que los síntomas del DA y disminuyen más rápidamente a lo largo del desarrollo. Además, el conjunto de síntomas del TDAH disminuyen en frecuencia en la población general conforme avanza la edad. En consecuencia, para diagnosticar el TDAH no se puede aplicar un único punto de corte para todas las edades, siendo necesarias normas en

función de la edad, enfatizando que el empleo de un umbral fijo puede tener como resultado la desaparición del TDAH a lo largo del desarrollo. El umbral diagnóstico del DSM-IV se desarrolló y probó sólo con niños y por tanto no se puede aplicar sin cambio alguno a adolescentes o adultos. Es preciso desarrollar umbrales más bajos para los adolescentes y los adultos, y considerar la necesidad de establecer puntos de corte más altos para los niños menores de 4 años.

Aunque la base neurobiológica subyacente a los trastornos del desarrollo permanezca, la expresión sintomática cambia con la edad, aunque pueda permanecer el mismo nivel de gravedad (léase, el mismo grado de inadecuación al momento de desarrollo). En adultos, Barkley y cols. [3] han demostrado que un conjunto de nueve síntomas (en vez de 18) clasifica con precisión a aquellos con TDAH, y además, que sólo tres de estos síntomas (todos ellos correspondientes al DA) proceden del listado del DSM-IV. Aunque ni un solo síntoma de hiperactividad clasifica con precisión a los adultos con TDAH, la lista de HI del DSM-IV se centra en la hiperactividad y en menor grado en la inhibición verbal, y no refleja adecuadamente el papel central de la pobre inhibición motora o conductual. No se recoge el término impulsivo o pobremente inhibido, a pesar de ser probablemente la característica central del trastorno. El síntoma de 'a menudo toma decisiones de forma impulsiva' y sus variantes ('actúa sin pensar', 'no puede posponer la gratificación', etc.) es uno de los mejores para identificar a adolescentes y adultos con TDAH.

La distractibilidad también en adultos es un síntoma clave para identificar el TDAH, y pesa casi tanto en la dimensión de la inhibición como sobre el déficit de atención, reflejando la fuerte relación entre la inhibición y la memoria de trabajo (que nos guía hacia la obtención de los

objetivos). La dimensión HI refleja probablemente los problemas con la inhibición conductual de la cual la hiperactividad es una manifestación temprana en la infancia.

Otro aspecto que se pretende revisar es la edad de inicio del TDAH especificada en los 7 años de edad en los criterios de diagnóstico del DSM-IV, y cuya única justificación es sugerir que el TDAH es un trastorno caracterizado por un inicio en la infancia. Un 35% de los niños que cumplen los criterios para uno de los subtipos del trastorno tienen menos de 7 años de edad. Se propone indicar que el trastorno se inicia en algún punto de 'la infancia a la adolescencia' y antes de los 16 años de edad, así como que más importante que un nivel absoluto de frecuencia del síntoma, este debería ser también excesivo en relación con otros niños de la misma edad y en el mismo contexto.

En resumen, las revisiones de las aportaciones científicas sobre los subtipos de TDAH cuestionan la utilidad clínica del enfoque del DSM-IV que se da a los subtipos, en el que las dos dimensiones de los síntomas de HI y de DA se utilizan para crear tres subtipos de TDAH:

1. No se duda de la existencia del tipo C, ya que representa el TDAH tal como ha sido conceptualizado durante al menos los 40 años en el que se cree que coexisten los síntomas de déficit de atención, impulsividad e hiperactividad.

2. Hay pocas diferencias entre este tipo C y los tipos clasificados como HI, excepto que a menudo este último grupo es más joven y tiene menos síntomas graves y déficit relacionados que el tipo C.

3. Puesto que en el curso natural del TDAH los síntomas de HI aparecen antes que los de DA y los del tipo C, es probable que el tipo HI sea un precursor del desarrollo al tipo C.

4. Los niños del tipo DA parecen formar un grupo heterogéneo, hasta el punto de que algunos autores dudan de su

existencia como subtipo. No obstante, parece evidente aunque algunos pacientes con DA son simplemente de mayor edad que los del tipo C al haber dejado atrás algunas características de la HI, porque los síntomas de hiperactividad disminuyen mucho más deprisa con la edad que los síntomas del déficit de atención.

Aproximadamente el 30-50% de los niños situados en el tipo DA puede constituir un tipo separado de TDAH o incluso un trastorno aparte: el trastorno del aprendizaje no verbal (TANV; NLD por sus siglas en inglés) invocado por algunos autores. Estos niños, que ahora se describen como representantes de un tiempo cognitivo lento, manifiestan problemas cualitativamente diferentes con la atención (distráido, sueña despierto, se pone nervioso con frecuencia, se confunde con facilidad, etc.), opuesto a la hiperactividad (letargo, lentitud, se mueve de forma lenta, etc.), proceso lento de la información, aislamiento social, un riesgo posiblemente mayor de sufrir ansiedad y, quizá, un respuesta reducida a los estímulos. Es un grupo merecedor de un estudio adicional en calidad de un tipo de TDAH cualitativamente diferente o, más probablemente, en calidad de un trastorno totalmente diferente, bajo la premisa actual de que el TDAH es, en gran medida, un trastorno de la inhibición y en que estos niños con tiempo cognitivo lento no poseen tales déficit.

A diferencia del enfoque del DSM-IV, para algunos investigadores el TDAH podría subclasificarse mejor sobre la base de algunos de sus trastornos concomitantes, como el trastorno de la conducta [4], ansiedad, depresión o trastorno bipolar. El TDAH con trastorno de la conducta parece constituir un subtipo más grave, que tiene una evolución, un patrón de antecedentes familiares, unas respuestas psicológicas y otras características diferentes de las que se encontrarían si simplemente ambos trastornos coexistieran juntos. El TDAH con trastorno de conducta se presenta a una

edad más precoz, con peor rendimiento académico, alta proporción de varones, mayor riesgo de alcoholismo y de consumo de drogas de abuso, desarrollo de personalidad antisocial y menor probabilidad de remisión, en comparación con pacientes con TDAH aislado. Sin embargo, los signos parecen mucho menos sólidos como para constituir subtipos basados en la ansiedad, la depresión o el trastorno bipolar [5]. Hasta un 87% de los casos el TDAH coexiste con otros trastornos o patologías como el Autismo, Trastornos Específicos del Lenguaje (TEL), Trastornos del Desarrollo de la Coordinación, Depresión, Retraso madurativo mental y Síndrome de Tourette.

Finalmente, recogemos que para el trastorno por déficit de atención / hiperactividad en los adultos, Barkley y cols. [3] proponen unas recomendaciones para el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición, haciendo notar que para los individuos que actualmente presentan síntomas pero ya no cumplen totalmente los criterios, se debería especificar 'en remisión parcial':

A. Presenta seis (o más) de los siguientes síntomas que han persistido durante al menos seis meses a un nivel que es inadecuado y que no concuerda con el nivel de desarrollo.

B. Algunos síntomas que causaron la alteración estaban presentes antes de los 16 años de edad.

C. Alguna alteración de los síntomas está presente en dos o más configuraciones (por ejemplo, trabajo, actividades educativas, vida doméstica, funcionamiento social, actividades de la comunidad, etc.).

D. Debe haber signos claros de alteración clínicamente significativa en el funcionamiento social, académico, doméstico (cohabitación, economía, educación de los hijos, etc.), comunitario o profesional.

E. Los síntomas no se producen exclusivamente durante el transcurso de

un trastorno generalizado del desarrollo, esquizofrenia u otros trastornos psicóticos, y no pueden explicarse mejor por otro trastorno mental (por ejemplo, trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, trastorno disociativo o trastorno de la personalidad).

## TRATAMIENTO

Los estimulantes como el metilfenidato son el tratamiento más eficaz y tienen un buen perfil de seguridad. La atomoxetina, provoca menos trastornos de conciliación del sueño, menor riesgo de afectar el crecimiento y como fármaco no estimulante no posee riesgo de abuso.

Un 70% de los pacientes tratados con metilfenidato de acción prolongada, mejoran en todos sus síntomas. No mejora la capacidad cognitiva, que no es un síntoma de TDAH. No obstante, para que un tratamiento sea adecuado debe ser multidisciplinar, y englobar una parte psicoeducativa y el apoyo afectivo de la familia, además de la terapia farmacológica. El tratamiento psicopedagógico debe incluir a la familia, tanto si dicho tratamiento se lleva a cabo en el entorno escolar como en el sanitario. Con la participación de psicólogos, pedagogos, terapeutas ocupacionales,....

Se debe valorar clínicamente también a los familiares más cercanos al entorno del niño, ya que aunque la genética determina el 70 y el 80% de los casos de TDAH en niños, éstos tienen un gran poder de influencia en los niños y su apoyo y conducta determina el porcentaje de éxito a lo largo de la evolución de esta patología. En ocasiones es necesario tratar también a los padres, por lo que debemos derivarlos al especialista adecuado.

Cuestiones prácticas.

En nuestra experiencia uno de los motivos más frecuentes de rechazo al

tratamiento con metilfenidato es el expresado por los propios pacientes como que "me quedo pillado". Dicha expresión puede reflejar una percepción positiva, la eficacia del tratamiento, que lleva al paciente a no reincidir en los patrones de conducta previos. Si en cambio dicha percepción se tradujese en un comprobado empeoramiento sintomático, estará indicado la supresión del metilfenidato y el ensayo terapéutico con atomoxetina. Este empeoramiento podría ser indicativo de la presencia de un TANV en vez de un TDAH (ver más adelante).

Asimismo hemos observado el empeoramiento extremo de la hiperactividad e impulsividad bajo atomoxetina, en un paciente bajo tratamiento antiepiléptico previo, sin signos objetivos de modificación de la actividad bioeléctrica cerebral, y finalmente diagnosticado como síndrome de Asperger tras una minuciosa exploración neuropsicológica. Con apreciable mejoría sintomática al ser tratado con metilfenidato.

Otra preocupación frecuente en los padres surge del conocimiento de los estimulantes como fármacos derivados de las anfetaminas, y el recelo de que el tratamiento puede favorecer que caigan en adicciones con drogas y delincuencia al llegar la adolescencia. Dicho temor ha sido desterrado en los últimos años, al comprobarse que la inclinación al consumo de drogas de abuso es un rasgo propio de los pacientes TDAH, que expresan en una significativa menor proporción si han seguido un tratamiento adecuado durante la etapa escolar. Muy relacionado con este aspecto es la comprobación de la menor incidencia de trastornos depresivos, ansiedad y trastorno de conducta, junto al descenso de la probabilidad de repetir curso, en un estudio caso-control de niños tratados durante 10 años (hasta inicio de la edad adulta) con psicoestimulantes [6].

## TANV/Trastorno DAMP de Gillberg

Los TANV como trastornos del neurodesarrollo son un tipo específico de

trastorno de aprendizaje, debidos a disfunción del hemisferio cerebral derecho (no dominante), [7]. Son pacientes con: 1) torpeza motora, ocasionada por su escasa coordinación psicomotriz, 2) pobre organización visuo-espacial y temporal (se pierden y se desorientan con facilidad, y tienen dificultades para comprender conceptos basados en el tiempo), y 3) déficit de habilidades sociales.

No descifran adecuadamente los mensajes que les llegan vía no verbal (escasa comunicación gestual y de percepción táctil y visual) y tienen un compromiso del desarrollo cognitivo (por déficit de atención con escasa memoria de trabajo que les dificulta priorizar y organizar tanto sus pensamientos como su trabajo), todo lo cual se traduce en graves consecuencias académicas. Tienen una baja flexibilidad mental manifestada por su dificultad para adaptarse a los cambios y dificultades para trasladar los conocimientos adquiridos con anterioridad a nuevos contextos, con el resultado de que tienden al aprendizaje concreto y basado en los extremos, incapaces de captar el término medio o los matices.

Otro rasgo importante es la inestabilidad emocional; atribuible a una baja autoestima a causa de sus dificultades, a la pobreza en habilidades sociales manifestada por dificultad para entender y seguir las reglas sociales más elementales, con mirada poco comunicativa, gestualidad peculiar y comportamiento motor desbordante y torpe. Presentan además un déficit pragmático del lenguaje, con dificultad para comprender la ironía y el sarcasmo.

Con una inteligencia normal presentan un rendimiento cognitivo asimétrico (Disociación cognitiva). El coeficiente intelectual no verbal (manipulativo) es menor al verbal. Algunos autores [8] defienden hasta cuatro fenotipos dentro del TANV (social, grafo-motor, perceptivo y atencional), uno de los cuales

sería el fenotipo DAMP, acrónimo de **D**éficit de **A**tención, del control **M**otor y de la **P**ercepción, en ausencia de retraso mental o de parálisis cerebral.

Por los síntomas que comparten (déficit de atención, temperamento explosivo y conducta desafiante) el TANV suele ser erróneamente interpretado como TDAH. En la mayoría de casos de TANV es útil el tratamiento con metilfenidato, en sus diversas presentaciones, aunque probablemente las personas con TANV necesiten dosis más bajas que los escolares con TDAH. En algunos pacientes con TANV el metilfenidato puede provocar una reacción paradójica con mayor desatención, pérdida de la vitalidad, debiendo en tal caso ensayarse la atomoxetina, que parece más útil cuanto mayor sea el compromiso motor y emocional [8].

Concluimos que muchos de nosotros conceptualizamos en el pasado el TDAH como un trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad, definición que dejaba claro que el trastorno de la atención era el rasgo primario. Con las aportaciones recientes, deberemos rehacer nuestros conceptos para colocar la impulsividad / hiperactividad como el síntoma fundamental de un trastorno que parece tener al déficit de la inhibición en el centro de su fisiopatología y en consecuencia quizá debamos renombrar el trastorno próximamente, desgajando del mismo un importante número de cuadros con déficit de atención, a pesar de que dicho síntoma siga siendo muy relevante su concepto. Y no debemos olvidar que el trastorno persiste en la edad adulta, con una expresividad clínica diferente, siendo el TDAH por tanto un cuadro no propio de la edad pediátrica, sino que se inicia en algún momento de la infancia.

## REFERENCIAS

1. Asociación Psiquiátrica Americana: Manual diagnóstico y estadístico de los

*A. Molina-Carballo y cols. Avances en TDAH y su aplicabilidad en Atención primaria pediátrica*

trastornos mentales (DSM-IV-TR), ed 1. Barcelona, Masson, 2002.

2. Rigau-Ratera E, García-Nonell C, Artigas Pallares J. Características del trastorno de aprendizaje no verbal. *Rev Neurol* 2004;38:33-38.

3. Barkley RA. Avances en el diagnóstico y la subclasificación del trastorno por déficit de atención/hiperactividad: qué puede pasar en el futuro respecto al DSM-V. *Rev Neurol* 27-2-2009;48:S101-S106.

4. Jain M, Palacio LG, Castellanos FX, Palacio JD, Pineda D, Restrepo MI, Muñoz JF, Lopera F, Wallis D, Berg K, Bailey-Wilson JE, Arcos-Burgos M, Muenke M. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and comorbid Disruptive Behavior Disorders: evidence of pleiotropy and new susceptibility loci. *Biol Psychiatry* 15-6-2007;61:1329-1339.

5. Power TJ, Costigan TE, Eiraldi RB, Leff SS. Variations in anxiety and depression as a function of ADHD subtypes defined by DSM-IV: do subtype differences exist or not? *J Abnorm Child Psychol* 2004;32:27-37.

6. Biederman J, Monuteaux MC, Spencer T, Wilens TE, Faraone SV. Do Stimulants Protect Against Psychiatric Disorders in Youth With ADHD? A 10-Year Follow-up Study. *Pediatrics* 1-7-2009;124:71-78.

7. Gillberg C. Deficits in attention, motor control, and perception: a brief review. *Arch Dis Child* 2003;88:904-910.

8. Vaquerizo-Madrid J, Ramirez-Arenas M, Caceres-Marzal C, Arias-Castro S, Fernandez-Carbonero M, Valverde-Palomares R. Trastornos del aprendizaje no verbal: estudio clínico y tratamiento farmacológico. *Rev Neurol* 2009;48:S83-S87.