

TDAH en abusadores de sustancias

REFERENCIA

Van Emmerik-van Oortmerssen K, van de Glind G, van den Brink W, Smit F, Crunelle CL, Swets M et al. Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in substance use disorder patients: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Drug Alcohol Depend* 2012; 122: 11-9.

Eduardo López Briz

Servicio de Farmacia. HUP La Fe, Valencia (España)

RESUMEN

Los trastornos por consumo de sustancias (TCS) suponen en Holanda una prevalencia a lo largo de la vida del 19,1% y su relación con el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es bien conocida. Sin embargo, los datos cuantitativos de la literatura acerca de esta relación son muy dispares. En este contexto, el grupo de Van Emmerik-van Oortmerssen se planteó una revisión sistemática de los estudios existentes con objeto de determinar la prevalencia real de TDAH en pacientes con TCS.

Para ello, llevaron a cabo una búsqueda en las bases de datos MEDLINE, EMBASE y PsycINFO con las palabras clave *ADHD*, *substance-related disorders* (MeSH de MEDLINE), *addiction* (palabra clave en EMBASE), *drug abuse*, *drug dependence*, *alcohol abuse*, *alcoholism* (palabras clave en PsycINFO),

comorbidity y *prevalence* entre 1966 y enero de 2010, limitando la búsqueda a artículos en humanos y en inglés. También se recuperaron las referencias que se encontraron en los artículos seleccionados y que no se habían localizado en la búsqueda. De acuerdo con los títulos o el resumen se seleccionaron aquellos artículos que incluían cualquier tipo de TCS (abuso o dependencia) y que:

- Comunicaban la prevalencia de TDAH en poblaciones con TCS.
- Hicieron el diagnóstico de TCS en todos los pacientes por medio de un instrumento diagnóstico validado, como SCID-I (*Structured Clinical Interview for DSM disorders*). Si no se encontró información específica acerca del diagnóstico pero se trataba de pacientes atendidos en un centro de tratamiento de adicciones, se supuso un diagnóstico correcto del TCS.

— Correspondencia a: _____
Eduardo López Briz
Servicio de Farmacia
HUP La Fe, Valencia (Spain)
E-mail: lopez_edubri@gva.es



- No incluían nicotina como sustancia de abuso principal.
- Establecían la presencia de TDAH por medio de un instrumento diagnóstico estructurado o semiestructurado o una entrevista clínica basada en el DSM-III o DSM-IV. No se consideraron apropiados los autocuestionarios. Un diagnóstico actual de TDAH exigía un diagnóstico de inicio temprano (antes de los 7 años) con persistencia de síntomas acordes con DSM en la edad adulta. No se incluyeron los estudios en los que la edad de inicio no se especificaba.
- Incluían pacientes adultos o adolescentes, atendidos o no en centros de tratamiento de adicciones.

Se excluyeron los estudios que incluían miembros de la misma familia, delincuentes juveniles, pacientes en tratamiento psiquiátrico, estudios que utilizaron técnicas de imputación para la estimación de la prevalencia del TDAH y aquellos en los que la información necesaria no era suficiente.

De cada uno de los estudios incluidos se extrajeron los datos correspondientes a tamaño de la población estudiada, sustancia de abuso primaria, procedimiento diagnóstico para TDAH y TCS, momento del diagnóstico de TDAH, información acerca de la selección de la muestra, demografía de los pacientes incluidos y medio, periodo de abstinencia previo al diagnóstico, disponibilidad de otros informadores acerca de TDAH (p. ej. padres) e información sobre la prevalencia de éste. La presumible heterogeneidad de los resultados por proceder de estudios muy diferentes obligó a adoptar el modelo de meta-análisis de efectos aleatorios

y a evaluar la heterogeneidad¹ desde el punto de vista estadístico. Para la meta-regresión se adoptó un nivel de significación de $p < 0,05$.

La búsqueda mediante la estrategia antes mencionada permitió recuperar 1.040 estudios, de los que únicamente 29, correspondientes a 27 referencias, cumplieron los criterios de inclusión. Estos estudios incluyeron 6.689 pacientes, de los que 4.054 fueron adolescentes y 2.635 adultos. La prevalencia global calculada de TDAH en pacientes con TCS fue de 23,1% (intervalo de confianza 95% 19,4-27,2%) con una altísima heterogeneidad. La separación de resultados entre adultos (prevalencia 21,0%; IC 95% 15,9-27,2%) y adolescentes (prevalencia 25,3%; IC 95% 20,0-31,4%) fue también similar en términos de heterogeneidad estadística.

Se llevó a cabo también un análisis de sensibilidad para determinar en qué medida podían afectar los resultados de los estudios con más peso, de mayor calidad o con mayores desviaciones en la prevalencia en el resultado global del meta-análisis, análisis que confirmó la robustez de los hallazgos de prevalencia.

El estudio de meta-regresión² analizó el efecto de edad, sexo, ámbito, sustancia de abuso primaria, método de reclutamiento (al azar o pacientes consecutivos), duración de la abstinencia, raza, marco temporal del diag-

1 La heterogeneidad estadística en un meta-análisis muestra cuánto de diferentes son los resultados de los estudios analizados entre sí. Una heterogeneidad baja señala que los estudios tienen resultados similares.

2 La meta-regresión es un método usado en los meta-análisis para examinar la influencia de una o más variables en el tamaño del resultado, especialmente cuando se constata una alta heterogeneidad de los estudios analizados.



nóstico de TDAH y procedimiento de análisis de su prevalencia en TCS. Únicamente tres variables mostraron asociación: el diagnóstico de TDAH con la escala DICA, el diagnóstico con la escala SADS-L (ambas relacionadas con un mayor valor de prevalencia) y la cocaína como droga primaria de abuso (relacionada con una menor prevalencia que otras drogas de abuso). Estas tres variables conjuntamente explican el 30,8% de la variabilidad entre los estudios. Tras ajustar el cálculo de la prevalencia para estas variables, el resultado no es diferente del calculado originalmente (23,1%) pero el IC se estrecha apreciablemente (IC 95% 19,9-26,7%).

Aparte de la estimación de la prevalencia de TDAH en pacientes con TCS, el hallazgo más relevante que discuten los autores es la menor prevalencia de TDAH en pacientes cuya droga de abuso primaria fue cocaína y que intentan explicar sugiriendo que sustancias sedantes como alcohol o cannabis podrían ser más usadas para aliviar los síntomas de la enfermedad.

En opinión de los autores, las fortalezas del estudio radican en el elevado número de estudios analizados, en los estrictos criterios de inclusión y en la realización de la meta-regresión. Como limitaciones mencionan la heterogeneidad clínica entre los estudios (tipos de pacientes, edad, tipos de TCS), la diversidad de escalas usadas en el diagnóstico de TDAH y por último la necesidad de cumplir criterios DSM para el diagnóstico de esta última; este planteamiento conservador podría, en opinión de los autores, haber conducido a una infraestimación de la prevalencia.

COMENTARIO

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es una entidad nosológica bien conocida que se inicia durante la infancia y que afecta a la esfera del neurodesarrollo. Los pacientes presentan una importante dificultad para mantener la atención, acompañada o no de excesiva hiperactividad y falta de control de los impulsos, que les ocasiona conflictos de manera crónica como mínimo en dos ámbitos diferentes (familiar, social, escolar o laboral) (Biederman & Faraone, 2005). El diagnóstico se lleva a cabo a través de la sintomatología, ya que no existe, como en otras muchas patologías neuropsiquiátricas, ningún marcador biológico (Biederman & Faraone, 2005; Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en niños y adolescentes, 2010).

Aunque en niños y adolescentes el TDAH está bien definido y constituye la patología del neurodesarrollo infantil y juvenil más frecuente, con una prevalencia mundial del 5,29% (Cardo & Servera, 2008; Polanczyk et al., 2007), en adultos no se ha alcanzado el mismo nivel de acuerdo y existe una notable controversia acerca de su misma existencia (Asherson et al., 2010; Ramos-Quiroga & Casas, 2009). Tanto en el TDAH infantil como en el del adulto son frecuentes las comorbilidades (Barkley, 2002); en niños se ven a menudo ataques de pánico, depresión mayor, tics, trastornos obsesivo-compulsivos u otros, mientras que en el adulto hay que añadir a los anteriores el abuso de sustancias, principalmente alcohol, nicotina y cannabis, y la conducta antisocial (Kessler et al., 2006; Biederman et al., 1993). La relación



entre TDAH y TCS es sobradamente conocida en el marco de lo que se conoce como patología dual, por más que tampoco exista un acuerdo unánime acerca de qué precede a qué (Pedrero Pérez et al., 2009).

El tratamiento del TDAH incluye principalmente, aparte de la terapia de soporte psicológica, la utilización de psicoestimulantes (metilfenidato), inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (atomoxetina) o agentes dopaminérgicos (modafinilo) (Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en niños y adolescentes, 2010; Meszaros et al., 2009), cuyo uso creciente (Okie, 2006) y potencial de abuso (Setlik et al., 2009) han sido recientemente puestos de manifiesto y hacen necesaria una reflexión de los profesionales acerca de su utilización racional.

En este animado y debatido contexto, publican Van Emmerik-van Oortmerssen y su grupo la revisión sistemática resumida más arriba en la que intentan establecer la prevalencia de TDAH en pacientes con TCS. Desde luego, resulta interesante conocer el dato y los autores han realizado un gran esfuerzo de búsqueda, que se ve un poco empañado por haber escogido únicamente artículos en inglés, lo que puede haber introducido el llamado "sesgo del idioma" (Jüni et al., 2002) al no tener en cuenta los artículos publicados en otras lenguas. Una búsqueda rápida sin pretensiones de exhaustividad nos permitió recuperar al menos tres artículos en español con prevalencias sumamente variables (Pedrero Pérez et al., 2009; Ohlmeier et al., 2009; Pedrero-Pérez et al., 2011). Es posible que la robustez de los resultados de la revisión sistemática no se resienta

de esta elección, pero no hubiera estado de más que nos hubieran demostrado la ausencia de sesgo de publicación con la realización del conocido *funnel plot*, que permite valorar de un golpe de vista este aspecto.

Los criterios de inclusión y exclusión de los estudios, correctos en su mayor parte, impiden la determinación posterior de la cuantificación de la asociación entre tabaquismo y TDAH al excluir los estudios en los que la sustancia de abuso primaria fue la nicotina. Es difícil suponer qué llevó a los autores a esta exclusión, conociendo como se conoce la fuerte asociación existente (Ohlmeier et al., 2007; Wilens et al., 2011). Un reciente estudio (Charach et al., 2011) menciona que la presencia de TDAH en la infancia multiplica por 2,3 veces el riesgo de adicción a la nicotina en la adolescencia.

La estrategia de búsqueda en las distintas bases de datos está en general bien descrita, y los autores mencionan también la recuperación cruzada de las referencias, lo que asegura la exhaustividad. El tipo de estudios analizados dificulta la evaluación de su calidad, pero los autores intentan una aproximación mediante el análisis del modo de selección de la muestra (al azar o consecutiva), aunque en más de la mitad de los casos no se pudo precisar. A pesar de que la muestra aleatoria (o la no consignada) podría representar un riesgo de sesgo al sobreestimar la presencia de TDAH, el análisis de sensibilidad mostró que la prevalencia no se modifica sustancialmente incluyendo o excluyendo los diferentes estudios.

Una interesante cuestión se plantea en el análisis de la meta-regresión. Los autores definen en Material y Métodos las nueve variables que van a usar en la meta-regresión



pero no especifican la corrección para el grado de significación que van a usar. Este tema merece una cierta reflexión porque en nuestra opinión cambia parcialmente las conclusiones del trabajo. Cuando se llevan a cabo comparaciones múltiples, como en el caso de la meta-regresión, una importante fuente de falsas asociaciones la constituye la asociación por puro azar; cuantas más comparaciones hagamos más probable es que encontremos asociación debida únicamente a la casualidad. Normalmente nos "aseguramos" contra esta posibilidad fijando una significación estadística (la famosa p) para comparaciones únicas de 0,05, es decir, admitimos que nos podremos equivocar 5 de cada 100 veces o, lo que es lo mismo, una de cada 20. Por ello, cuando realizamos comparaciones múltiples es necesario que rebajemos nuestro nivel de "seguridad" en función del número de comparaciones que hagamos; esto es lo que se llama la corrección de Bonferroni (Thompson & Higgins, 2002) y básicamente consiste en dividir el valor de p (0,05 en nuestro caso) por el número de comparaciones (9 en nuestro caso) y asumir este resultado como el nuevo valor de p que marcará la significación. De acuerdo con ello, en el artículo que se comenta se mantendría la asociación positiva entre prevalencia de TDAH con diagnóstico por la escala SADS-L y la asociación negativa con el uso de cocaína pero habría que rechazar la asociación con el diagnóstico con la escala DICA que los autores dan como concluyente.

Los hallazgos acerca del uso de cocaína son también muy sugerentes. En contra de lo encontrado en otros trabajos (Vélez Moreno et al., 2012) y contradiciendo la "hipótesis de

la automedicación" (Khantzian, 1985), la prevalencia de TDAH en abusadores de cocaína es más baja que en personas que abusan de otras sustancias, como alcohol o cannabis.

En resumen, creemos que el artículo de Van Emmerik-van Oortmerssen es, con algunas limitaciones ya expuestas, una interesante aportación a la epidemiología del TDAH que deberá ser tenido en cuenta en futuras investigaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Asherson P, Moncrieff J, Timimi S (2010). Is ADHD a valid diagnosis in adults? *BMJ* 340: 736-7.

Barkley RA (2002). Major life activity and health outcomes associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 63 (suppl 12): 10-5.

Biederman J, Faraone SV, Spencer T, Wilens T, Norman D, Lapey KA et al. (1993). Patterns of psychiatric comorbidity, cognition and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 150: 1792-8.

Biederman J, Faraone SV (2005). Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 366: 237-48.

Cardo E, Servera M (2008). Trastorno por déficit de atención/hiperactividad: estado de la cuestión y futuras líneas de investigación. *Rev Neurol* 46: 365-72.

Charach A, Yeung E, Climans T, Lillie E (2011). Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder and future substance use disorders: comparative meta-analyses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 50: 543-53.



Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en niños y adolescentes (2010). Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Disponible en www.guiasalud.es/GPC/GPC_477_TDAH_AIAQS_resum.pdf (acceso abril de 2012).

Jüni P, Holenstein F, Sterne J, Bartlett C, Egger M (2002). Direction and impact of language bias in meta-analyses of controlled trials: empirical study. *J Clin Epidemiol* 31: 115-23.

Khantzian EJ (1985). The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry* 142: 1259-64.

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

Meszaros A, Czobor P, Balint S, Komlosi S, Simon V, Bitter I (2009). Pharmacotherapy of adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 12: 1137-47.

Okie S (2006). ADHD in adults. *New Engl J Med* 354: 2637-41.

Ohlmeier MD, Peters K, Te Wildt BT, Zedler M, Ziegenbein M, Wiese B et al. (2009). Comorbilidad de la dependencia a alcohol y drogas y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). *Rev Toxicomanías* 58: 12-8.

Ohlmeier MD, Peters K, Kordon A, Seifert J, Te Wildt BT, Wiese B et al. (2007). Nicotine

and alcohol dependence in patients with comorbid attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Alcohol Alcohol* 42: 539-43.

Pedrero Pérez EJ, Puerta García C, Rojo Mota G, Ruiz Sánchez de León JM, Llaneros Luque M, Olivar Arroyo A (2009). Déficit de atención e hiperactividad en adultos con adicción a sustancias: ¿TDAH o síndrome secundario al abuso de sustancias? *Rev Esp Drogodependencias* 34: 32-45.

Pedrero-Pérez EJ, Ruiz-Sánchez de León JM, Rojo-Mota G, Ilanero-Luque M, Puerta-García C (2011). Prevalencia del trastorno por déficit de atención/hiperactividad en adictos a sustancias. Del cribado al diagnóstico. *Rev Neurol* 52: 331-40.

Polanczyk G, Silva de Lima M, Lessa Horta B, Biederman J, Rohde LA (2007). The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *J Clin Psychiatry* 164: 942-8.

Ramos-Quiroga JA, Casas Brugué M (2009). ¿Prestamos suficiente atención al déficit de atención con hiperactividad en adultos? *Aten Primaria* 41: 67-8.

Setlik J, Bond R, Ho M (2009). Adolescent prescription ADHD medication abuse is rising along with prescriptions for these medications. *Pediatrics* 124: 875-80.

Thompson SG, Higgins JPT (2002). How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? *Stat Med* 21: 1559-73.

Vélez Moreno A, García Velázquez R, Ramírez López J, Torrico Linares E, De la Villa Márquez E, Rodríguez I et al. (2012). Prevalencia de TDAH en una muestra de pacientes del Servicio Provincial de Drogodependencias



de Huelva y su relación con los problemas relacionados con el consumo. XXXIX Jornadas Nacionales Socidrogalcohol, Tarragona.

Wilens TE, Martelon MK, Joshi G, Bateman C, Fried R, Petty C et al. (2011). Does ADHD predict substance-use disorders? A 10-years follow up study of young adults with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 50: 9-21.