

EFICACIA DE LAS INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERACTIVIDAD

Ana Miranda Casas*, Juan Carlos Pastor Soriano*, M^a Belén Roselló Miranda* y Fernando Mulas Delgado**

* Universidad de Valencia ** Hospital Infantil «La Fe» de Valencia

El presente estudio trata de sintetizar, integrar y discutir los principales resultados constatados en la investigación con respecto a la eficacia de las intervenciones farmacológicas más frecuentemente utilizadas en el tratamiento de la hiperactividad. Este trabajo constituye la primera parte de un estudio más amplio basado en una selectiva revisión y análisis cualitativo de la literatura publicada sobre este tópico en los últimos siete años. Junto a la metodología empleada se ofrece una descripción general de los estudios incluidos en el análisis, así como de las muestras utilizadas. Las conclusiones relativas a los tratamientos psicológicos y combinados (psicológicos y farmacológicos) quedan recogidas en un trabajo complementario.

Efficacy of Pharmacological therapies for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) treatment. The present work synthesizes, integrates and discusses major outcomes reported in research about efficacy of pharmacological interventions, most often used in hyperactivity treatment. This work represents the first part of a more extensive study, based in a selective review and qualitative analysis of published literature about this topic in the last seven years. Beside of methodology employed, we offer selected characteristics of studies included in the analysis, as well as a general description of samples and subject characteristics. Conclusions about psychological and combined (psychological and pharmacological) treatments are presented in a complementary work.

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD) se caracteriza por signos de desarrollo inadecuado como falta de atención, impulsividad y escasa regulación del nivel de actividad ante las demandas situacionales. Surge en la primera infancia, con una edad media de ini-

cio en torno a los cuatro años (Barkley, Fischer, Newby y Breen, 1988), considerando muchos profesionales que constituye una dificultad evolutiva de carácter crónico, por lo que requiere de un tratamiento sistemático, que debe ser aplicado durante intervalos de tiempo considerables (Anastopoulos, DuPaul y Barkley, 1991).

Aproximadamente un estudiante de cada clase está afectado por este problema (Barkley, 1989), lo cual indica que se

Correspondencia: Ana Miranda Casas
Departamento de Psicología Evolutiva y
de la Educación
Universidad de Valencia. Spain

trata de un trastorno bastante frecuente. Además, los síntomas característicos de los niños hiperactivos suelen complicarse con fracaso escolar, trastorno de conducta, trastorno antisocial de personalidad y deficientes habilidades sociales. Estas consideraciones justifican que la investigación sobre su tratamiento haya pasado de ser un problema tangencial para la Psicología y para la Medicina, a erigirse en un tema prioritario de estudio durante las últimas décadas para estas disciplinas.

El abanico de intervenciones que han demostrado alguna efectividad en la reducción de síntomas del ADHD a corto plazo incluye: la terapia psicofarmacológica, la aplicación de técnicas de modificación de conducta en clase o en la forma de entrenamiento a padres, el entrenamiento cognitivo-conductual en autocontrol, o cualquier combinación de estos tratamientos, es decir, las terapias multimodales. Aunque no se ha encontrado aún un tratamiento que cure la hiperactividad, las primeras intervenciones desarrolladas en esta alteración fueron las farmacológicas, que parecen ser efectivas en los casos más severos (Barkley, 1991).

El presente estudio trata de ofrecer un punto de vista general sobre el estado actual de la cuestión con respecto al tratamiento médico del trastorno por déficit de atención con hiperactividad, basado en una selectiva revisión de la literatura publicada sobre este tópico en los últimos siete años. Mediante un análisis cualitativo sistemático de los estudios más recientes, tratamos de sintetizar, integrar y discutir los principales resultados constatados en la investigación con respecto a la eficacia general y diferencial de las intervenciones farmacológicas y tipos de fármacos más frecuentemente utilizados en este ámbito, junto al costo que pueden suponer en términos de efectos indeseables.

Material y métodos

Los estudios incluidos en nuestra revisión fueron seleccionados teniendo en cuenta una serie de criterios previamente establecidos: 1) Trabajos publicados entre 1986 y 1992; 2) Estudios que hicieran referencia a algún tipo de tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. La definición de trastorno por déficit de atención con hiperactividad fue aceptada, siempre y cuando hubiera sido explícitamente diagnosticado como tal, independientemente de los criterios o instrumentos de evaluación empleados. No fueron incluidos los estudios relativos al trastorno por déficit de atención sin hiperactividad; 3) Estudios que incluyeran algún tipo de evaluación de los resultados del tratamiento, con especial incidencia en aquéllos que incluyeran evaluaciones objetivas, con datos cuantitativos, frente a aquéllos otros cuyos resultados hubieran sido evaluados cualitativamente, o en base a apreciaciones o informes subjetivos; 4) Estudios que incluyeran investigaciones controladas, con diseños experimentales o cuasi-experimentales de evaluación. Los estudios pre-post sin grupo de control y los estudios que solo miden las diferencias post-tratamiento, sin información relativa a la equivalencia entre los grupos de comparación también fueron considerados, aunque teniendo en cuenta tales limitaciones en el análisis.

El proceso de identificación y selección de estudios se llevó a cabo a partir de una búsqueda bibliográfica en la base de datos computerizada del Psychological Abstracts: PsycInfo. Con el propósito de orientar la búsqueda en la dirección deseada, seleccionamos un conjunto de "palabras-clave", referentes a sinónimos o expresiones alternativas de los conceptos attention deficit disorder, hyperactivity y treatment. De este modo se pretendía loca-

lizar estudios cuyo título, abstract o índice terminológico incluyeran algún tipo de posible intersección o combinación de los conceptos seleccionados. En algunas ocasiones, con el fin de optimizar los resultados del rastreo informático, dicha búsqueda fue complementada con búsquedas manuales de los propios volúmenes bibliográficos.

Resultados

A partir de las fuentes mencionadas seleccionamos un total de 51 publicaciones susceptibles de inclusión en nuestro análisis por su rigor metodológico. Entre ellos 42 estudios emplean tratamientos exclusivamente farmacológicos, en tanto que otros nueve lo complementan o combinan con algún tipo de apoyo psicológico. La información relativa al tipo de fármacos utilizados, así como a la duración e intensidad de los tratamientos farmacológicos se presenta en las tablas 1 y 2.

En las publicaciones revisadas destaca, sobre todo, el mayor índice de medidas conductuales, aunque se observa asimismo un interés creciente por el estudio de la incidencia de las intervenciones sobre variables cognitivas; los aspectos fisiológicos son los considerados con menor frecuencia, limitándose en la mayor parte de los casos a la exploración de los efectos secundarios derivados del tratamiento con determinados fármacos.

Más de un 75% de los estudios se han realizado con muestras de edades comprendidas entre los 6 y los 12 años. La composición de las muestras con respecto al sexo muestra asimismo la mayor proporción de varones, reflejo de la prevalencia de este tipo de trastorno en la población masculina. En relación con el C.I., los valores reseñados oscilan entre 70 y 120, siendo las Escalas Weschler los instrumentos preferidos por la mayor parte de

Tipo de fármaco	Número (n= 51)	Porcentaje
<i>Estimulantes:</i>		
Metilfenidato	35	57.3
Dextroanfetamina	7	11.4
Pemolina	2	3.2
Flenfluramina	1	1.6
<i>Antidepresivos:</i>		
Desipramina	3	4.9
Bupropion	2	3.2
Clomipramina	1	1.6
Fluoxetina	1	1.6
Moclobemida (IMAO)	1	1.6
<i>Antipsicóticos:</i>		
Prometacina	1	1.6
<i>Antihistamínicos:</i>		
Meclizina	1	1.6
Ciclicina	1	1.6
Dimenhidrato	1	1.6
<i>Otras sustancias:</i>		
e.1. Ácidos grasos:		
Efamol	2	3.2
e.2. Aminoácidos:		
D-Fenilalanina	1	1.6
Tirosina	1	1.6

Notas:
a) Los porcentajes están calculados sobre el total de tratamientos farmacológicos (n=51), incluyendo los utilizados en combinación con intervenciones de carácter psicológico (n=9).
b) El carácter psicológico (n=9) coincide con el número de trabajos analizados debido a que la mayor parte de los estudios incluyen más de un tipo de fármaco.

Características	Número (n= 51)	Porcentaje
<i>Duración total</i>		
Menos de 4 semanas	7	13.7
Entre 4 y 8 semanas	23	45.0
Entre 8 y 12 semanas	7	13.7
Más de 12 semanas	8	15.6
Sin especificar	6	11.76
<i>Frecuencia de administración</i>		
1 vez al día	17	33.3
2 veces al día	25	49.0
3 veces al día	5	9.8
4 veces al día	1	1.9
Sin especificar:	3	5.8

Nota:
a) En los casos de frecuencia o duración variables se consideran siempre los valores máximos.

los investigadores como instrumento de evaluación de la inteligencia. La remisión de los sujetos suele tener procedencia clínica, presentando una alta incidencia de trastornos comórbidos, especialmente problemas de conducta y de aprendizaje. El placebo constituye la forma más usual de control experimental.

Psicoestimulantes

Los psicoestimulantes potencian la acción de ciertos neurotransmisores (p. ej. catecolaminas) induciendo su liberación de la neurona presináptica, bloqueando su recaptación y/o inhibiendo la acción de la monoamino-oxidasa. A través de su influencia a nivel neuroquímico los psicoestimulantes parecen estimular no solo el sistema de activación reticular sino también el sistema límbico, el núcleo estriado y otras regiones seleccionadas del cerebro que se considera ejercen un control sobre la atención, la activación y los procesos de inhibición (Evans, Gualtieri y Hicks, 1986). También es posible que estos fármacos actúen reduciendo el umbral para el refuerzo y prolongando la sensibilidad habitual al reforzador lo que dificulta la aparición del efecto de saciación (Haenlein y Caul, 1987). Como consecuencia puede incrementarse la atención sostenida y la persistencia en el esfuerzo del niño hiperactivo ante los eventos ambientales.

En los últimos años, una parte substancial de la investigación desarrollada en torno a la efectividad del tratamiento con psicoestimulantes del ADHD, se ha dedicado al metilfenidato, siendo más bien escasa la atención que se ha dirigido a otros psicoestimulantes como la dextroanfetamina o la pemolina. Este hecho confirma la tendencia observada en otras revisiones (Safer y Krager, 1988): en 1971 el metilfenidato se utilizaba aproximadamente en el 40% de los pacientes y la dextroanfetami-

na en el 36%, mientras que en 1987 el porcentaje de niños que recibían metilfenidato era de un 91% y solo un 4% recibían dextroanfetamina.

<i>Tabla 3</i>		
Dosis administradas en los tratamientos con psicoestimulantes		
Dosis (mg/Kg)	Número (n= 44)	Porcentaje
<i>Metilfenidato (n=35)</i>		
Dosis fija o única	15	42.8
0.30	8	
0.50	1	
0.60	2	
0.65	2	
0.70	1	
1.06	1	
Dosis variable o más de una dosis	11	31.4
0.15	3	
0.30	10	
0.50	3	
0.60	5	
0.65	0	
0.70	2	
1.00	1	
Sin especificar	9	25.7
<i>Dextroanfetamina (n=7)</i>		
Dosis fija o única	2	28.5
0.15	1	
0.50	1	
Dosis variable o más de una dosis	2	28.5
0.35	1	
0.40	1	
0.70	2	
Sin especificar	3	42.8
<i>Pemolina (n=2)</i>		
Sin especificar	2	100.0
Notas:		
a) Los porcentajes están calculados sobre el total de tratamientos que emplean cada tipo de fármaco, considerándose dentro de los apartados «sin especificar» aquellos estudios que no indican las dosis empleadas, o bien aquellos que se limitan a indicar las cantidades diarias absolutas, sin especificar las dosis en mg/kg.		
b) En los dos estudios en que se utilizó Pemolina, ésta fue administrada como alternativa al metilfenidato o la dextroanfetamina, y tan sólo a determinados sujetos en los que se observaron efectos secundarios indeseables.		
c) el trabajo en el que se empleó fenfluramina???		

No obstante un trabajo de Alessandri y Schramm (1991), en el que se utilizó un diseño ABAB en un estudio con un preescolar con una duración de 16 semanas, demuestra que la dextroanfetamina incrementa la atención y el juego cognitivo y social. Específicamente Alessandri y Schramm (1991) observaron que la administración de 0,15 mg/kg dos veces al día, repercutía en la calidad del juego del sujeto, que adquirió un carácter más organizado y simbólico. Además disminuyeron los comportamientos fuera de la tarea y se incrementó la tasa de conductas de compartir con los compañeros.

A continuación, pasaremos al comentario de los resultados de estudios que pueden aportarnos información sobre la influencia del metilfenidato sobre aspectos del funcionamiento conductual, cognitivo y académico de niños ADHD. Asimismo, intentaremos reflexionar sobre posibles variables que pueden modular la respuesta a este fármaco y sus efectos indeseables para, finalmente, centrarnos en las investigaciones que se han dirigido a comparar la eficacia de los psicoestimulantes con otras medicaciones.

Efectos conductuales

Uno de los problemas más relevantes de muchos niños hiperactivos consiste en su elevada tasa de conductas agresivas y disruptivas, por lo que resulta prioritario a nivel práctico, conocer el impacto que ejercen los psicoestimulantes en este dominio. Kaplan, Busner, Kupietz, Wasserman, y Segal (1990) hallaron que durante la fase de tratamiento con 0,5mg/kg de metilfenidato se reducía significativamente la agresividad (valorada por la Escala de Conducta Antisocial) de 9 adolescentes con hiperactividad, asociada a conducta antisocial y oposicionismo. En la misma línea se encuentran los resultados obtenidos por

Hinshaw, Henker, Whalen, Erhard y Dunnington (1989), quienes evaluaron los efectos del metilfenidato sobre la conducta social de niños hiperactivos con problemas de comportamiento mediante observaciones. Concretamente las categorías establecidas por estos autores para la observación fueron: conductas sociales apropiadas (obediencia y conducta prosocial); conductas sociales negativas (desobediencia y agresividad) y conductas no sociales (aislamiento social y disforia). El análisis de los datos recogidos indicó que el metilfenidato reducía significativamente la desobediencia y la agresividad, tanto física como verbal, de los niños hiperactivos y que estas reducciones mantenían una relación lineal con el incremento de las dosis. Es más, el nivel de agresividad de los niños hiperactivos con el tratamiento psicofarmacológico fue similar al de los niños normales del grupo de comparación. No obstante, no se constató efecto alguno de la medicación sobre la frecuencia de las conductas prosociales o no sociales.

También Hinshaw, Heller y McHale (1992) en otro trabajo publicado posteriormente señalaron que el tratamiento con metilfenidato produjo un decremento significativo de los actos relacionados con conducta antisocial, como robos y destrucción de la propiedad. Así pues, la conclusión que evidentemente se deriva de las investigaciones recientes es que el metilfenidato puede reducir substancialmente los comportamientos sociales negativos de los estudiantes con hiperactividad sin disminuir la sociabilidad general, pero que el desarrollo de las conductas prosociales necesita ser abordado con un tratamiento psicopedagógico.

Efectos cognitivos

El metilfenidato no sólo reduce los síntomas de la hiperactividad en el plano con-

ductual, sino que también potencia los aspectos de procesamiento cognitivo. Keith y Engineer (1991) realizaron una investigación con un diseño cuasi-experimental de evaluación pre-post tratamiento sin grupo control en la que participaron 20 niños con ADHD, de los que un número importante (8) tenían trastornos del habla y del lenguaje. Las variables dependientes incluyeron tests de vigilancia y de procesamiento auditivo y de habilidad de lenguaje receptivo, encontrándose que se producían mejoras significativas en la ejecución de los niños en todas las medidas estudiadas cuando se encontraban bajo los efectos del metilfenidato.

La atención de los niños hiperactivos, también experimenta un incremento significativo cuando se les administra metilfenidato como acredita el trabajo de Levy y Hubles (1988) o el de Elia, Borchending, Rapoport y Keyson (1990) que aportan mejoras en la ejecución del test de ejecución continua en un 79% de los sujetos. Asimismo, Klorman, Brumaghim, Salzman, Strauss, McBride y Loeb (1990) demostraron que los psicoestimulantes pueden ejercer efectos positivos sobre el procesamiento de la información de adolescentes ADHD con y sin conductas agresivas y opositoras. Comparando los resultados obtenidos en la fase de placebo, el metilfenidato produjo una mayor precisión y velocidad en las reacciones de los sujetos ante estímulos visuales y auditivos. En la misma línea, en otro trabajo posteriormente publicado por los mismos autores (Klorman, Coons y Borgstedt, 1992) también se concluye que el metilfenidato reduce las anomalías en la clasificación de estímulos de los adolescentes ADHD.

En cuanto a la memoria, los resultados no son tan prometedores. El metilfenidato, de acuerdo con los resultados de Hartley (1986), potencia el recuerdo inmediato y

demorado de estímulos no verbales como dibujos, mientras que en la memoria de naturaleza verbal, valorada por el recuerdo de una historia, solo se observa una tendencia positiva pero sin llegar a la significación estadística. Tampoco han encontrado efectos positivos del metilfenidato las investigaciones en las que se han utilizado Tests de Aprendizaje de Pares Asociados; si bien hay que especificar que los sujetos estudiados además presentaban dificultades específicas en el aprendizaje. No puede esperarse que el metilfenidato desarrolle las estrategias de elaboración verbal que exige la ejecución de un test de memoria de pares asociados, y de las que suelen carecer los estudiantes con dificultad en el Aprendizaje. Posiblemente esta sea la razón fundamental que explique por qué Kupietz, Winsberg, Richardson, Maitinsky y Mendell (1988) no encontraron mejoras en el Test de Pares Asociados en la evaluación realizada a las dos semanas de administración de metilfenidato, mientras que obtuvieron resultados significativos en la ejecución de esta misma prueba en la evaluación que se llevó a cabo en la semana 27, después de un programa intensivo de entrenamiento en lectura. (Richardson, Kupietz, Winsberg, Maitinsky y Mendell, 1988).

Efectos sobre el rendimiento académico

La investigación reciente confirma que los psicoestimulantes pueden producir ganancias en el rendimiento académico en niños con ADHD. Estos estudios, generalmente bien controlados, han aportado mejoras en la ejecución de tareas homólogas a las escolares como lectura de palabras, comprensión de textos y problemas de matemáticas en la evaluación de la fase de post tratamiento. Richardson et al., (1988) señalaron que el metilfenidato provocó un efecto positivo en los mecanismos de re-

cuperación de estudiantes hiperactivos relacionados con el reconocimiento de palabras y que este efecto estaba mediado por el cambio comportamental y era mayor en las primeras fases del tratamiento.

Evans y Pelham (1991), valoraron la eficacia del metilfenidato sobre las siguientes áreas académicas: problemas de razonamiento, respuestas concretas sobre un texto leído, resumen e ideas principales y pruebas semanales de evaluación. Además de potenciar la atención los resultados indicaron que el metilfenidato produjo un incremento en el rendimiento académico de los preadolescentes con hiperactividad, reflejado en los indicadores empleados. Asimismo, Pelham, Vodde-Hamilton, Murphy, Greenstein y Vallano (1991) encontraron que el metilfenidato incrementaba significativamente la exactitud y productividad en tareas de lectura. En matemática y en los deberes escolares también potenciaba la productividad aunque no mejoró significativamente la exactitud de estos dos aspectos.

Carlson, Pelham, Swanson y Wagner (1991) evaluaron los efectos del tratamiento con psicoestimulantes sobre la ejecución de problemas de aritmética comprobando el tiempo de reacción, el tiempo de espaciamiento entre los problemas, el porcentaje de aciertos y el tiempo de respuesta. Los análisis realizados indicaron que comparado con el placebo, el metilfenidato originó tiempos de reacción significativamente más rápidos y tiempos de respuesta más cortos. Los sujetos resolvían los problemas de aritmética con mayor rapidez y seguridad, y pasaban de un problema a otro en menos tiempo.

No obstante, y a pesar de la relevancia de los resultados anteriormente comentados, es conveniente puntualizar que la mayoría de estas investigaciones han sido desarrolladas por el grupo de William Pelham dentro de programas de tratamiento

intensivo para niños con ADHD en los que se incluían técnicas de manejo conductual. Por otra parte, queda por aclarar la cuestión relativa a si los psicoestimulantes pueden incrementar el rendimiento escolar a largo plazo, es decir, si los beneficios observados a corto plazo se generalizan a través del tiempo.

Variables moduladoras de la respuesta al tratamiento con psicoestimulantes

Otro aspecto de interés se refiere a la considerable variación que se denota en las publicaciones revisadas respecto al porcentaje general de sujetos que responden favorablemente al tratamiento con metilfenidato y que oscila entre el 50% (Pelham y et al., 1991); 60% (Klorman et al., 1990); 66% (Evans y Pelham, 1991) y 69% (Elia et al., 1990). Este hecho coincide con la tendencia observada en otros estudios anteriores en los que se citan en algunos casos porcentajes de eficacia del 70% (Barkley, 1977) mientras que en otros se indican índices del 55% (Halliday, Callaway y Rosenthal (1984), o incluso del 50% (Swanson, Sandman, Deutsch y Baren, 1983). Por otra parte, estas diferencias están justificadas posiblemente por factores como edad de remisión, rigurosidad de los criterios diagnósticos, instrumentos de la medida de la respuesta al tratamiento y tiempo en el que se ha realizado la evaluación, así como dosis de medicación administrada.

El sexo no es un factor que influya en la respuesta ante el tratamiento con psicoestimulantes de estudiantes ADHD, ya que el metilfenidato tiene efectos comparables en los niños y en las niñas (Pelham, Walter, Sturges y Hoza, 1989). Sin embargo, de acuerdo con los datos aportados por Aman y Turbott (1991) la edad modula la respuesta clínica al metilfenidato de forma inversa; los niños más jóvenes, de 6 ó 8

años, tienden a mostrar una respuesta en general más positiva, probablemente porque presentan un grado superior de hiperactividad. En la misma línea, Klorman et al. (1989) afirman que la magnitud de los efectos positivos del metilfenidato es más limitada en los adolescentes con ADHD que participaron en su estudio que la que suele encontrarse en pacientes más jóvenes, ya que casi el 40% de los padres describieron los resultados del tratamiento como mínimos.

Una panorámica distinta nos presentan Pelham et al. (1991). Estos autores compararon la acción del metilfenidato en grupos de niños y adolescentes, obteniendo resultados equivalentes en ambos grupos: reducción de conductas sociales negativas, incremento de la tasa de obediencia y de algunos aspectos del funcionamiento académico. Tan sólo, en conducta positiva hacia los pares los adolescentes mejoraron con el psicoestimulante, a diferencia del grupo de niños, lo que indica un efecto de interacción entre la edad y la medicación.

La disparidad de resultados, a nuestro entender, se justifica por los procedimientos de evaluación utilizados para evaluar los cambios conductuales. Los dos trabajos de Pelham y cols. se basan en observaciones objetivas del comportamiento, mientras que los demás autores han empleado estimaciones de padres y profesores más sensibles a sesgos debidos a factores como expectativas y persistencia de atribuciones. Este hecho se pone de manifiesto en la investigación que llevaron a cabo Kaplan et al. (1990), quienes informaron que el metilfenidato decrementó significativamente la agresividad de adolescentes con ADHD y conducta antisocial, pero, aunque las puntuaciones medias en la Escala de Connors para el profesor mostraban también una clara tendencia al decremento, las diferencias no eran estadísticamente significativas.

Resulta complejo analizar los múltiples factores que podrían explicar las diferencias observadas en la respuesta a la medicación psicoestimulante. Recientemente, Arnold, Votolato, Kleykamp, Baker y Bornstein (1990) hallaron una línea base de zinc más baja en niños ADHD que en los controles normales. Además el nivel superior de zinc actuaba como un buen predictor de una respuesta mejor a la dextroanfetamina. En base a estos hallazgos, Arnold et al. (1990) recomiendan que, antes de iniciar un tratamiento con psicoestimulantes se proceda a administrar un suplemento de zinc, que no resulte perjudicial.

Otro número importante de los trabajos revisados se han dirigido concretamente a observar la eficacia diferencial de distintas dosis de metilfenidato. Todos ellos son rigurosos metodológicamente con diseños de doble ciego y grupo de control con placebo. Seis publicaciones desarrollan tratamientos grupales (Brown y Sexson, 1988; Kupietz et al., 1988; Richardson et al., 1988; Evans y Pelham, 1991; Tannock y Schachar, 1992) y una presenta un diseño $n=1$ (Kutcher, 1986).

Evans y Pelham (1991) encontraron que la magnitud de los efectos con las dosis altas (0,6 mg/kg) sobre comportamientos de inatención, sobreactividad y oposicionismo, era en general comparable al obtenido con dosis bajas (0,15-0,30 mg/kg). Barkley (1988) en un estudio realizado con 27 preescolares hiperactivos en el que se reunió información sobre un espectro amplio de conductas observadas en la interacción madre-hijo concluyó que ni la dosis alta (0,5 mg/kg) ni la dosis baja (0,15 mg/kg) provocaron cambios durante el juego libre. Sin embargo, durante la ejecución de tareas, el grupo al que se administró la dosis alta de metilfenidato redujo su inatención e incrementó sus tasa de obediencia. Asimismo, Brown y Sexson (1988) en una mues-

tra de adolescentes con hiperactividad y problemas de conducta constataron que las dosis más altas de metilfenidato, de 0,5 mg/kg, ejercían una influencia más pronunciada sobre las medidas conductuales, académicas y cognitivas.

En la misma línea se encuentran los resultados de Kupietz et al. (1988), quienes asignaron al azar a 47 niños con ADDH y Deficiencias de Aprendizaje a recibir un placebo o una de tres dosis de metilfenidato (0,3; 0,5 y 0,7 mg/kg) durante seis meses. Las escalas de estimación de padres y profesores señalaron una relación positiva entre la dosis del fármaco y una reducción de los síntomas de hiperactividad. La excelente respuesta a nivel conductual y el aumento en medidas cognitivas-aprendizaje de pares asociados y memoria a corto plazo- que se observó en la condición de 0,7mg/kg de metilfenidato, indica que esta dosis es clínicamente efectiva y es improbable que tenga un efecto adverso sobre el aprendizaje. En efecto, en un trabajo posterior de los mismos autores (Richardson et al., 1988) se constató que el metilfenidato tenía efectos positivos sobre la lectura que estaban mediados por los resultados conductuales y que el grupo con 0,7mg/kg tendía a obtener ganancias superiores en la tarea de exactitud lectora que el resto de grupos.

Kutcher (1986) utilizó un diseño doble ciego multidosis ABAB (0,6; 0,9 y 1,2 mg/kg de metilfenidato) para valorar los efectos de la dosis en un adolescente con ADDH y conductas antisociales. Este autor, al no encontrar diferencias significativas en la reducción de los síntomas entre las diferentes dosis, recomienda la utilización de la dosis menor administrada, es decir, 0,6 mg/kg, ya que tiene en principio menos peligro de provocar efectos indeseables.

Los resultados de la literatura sobre las relaciones entre dosis-respuesta, pueden

parecernos contradictorios y difíciles de interpretar y transferir a la práctica clínica. La conclusión que parece derivarse de ellos es que no existe una dosis óptima que puede administrarse con carácter general. Rapport, DuPaul y Kelly (1989) ejemplifican la naturaleza idiosincrática de los efectos del metilfenidato. En su investigación participaron tres sujetos hiperactivos con una edad y con un peso similar que recibieron cada uno 4 dosis diferentes de fármaco (5mg, 10mg, 15mg y 20mg/día) y un placebo en una secuencia determinada aleatoriamente. Se tomó como variables dependientes las puntuaciones en la Escala de Connors y el porcentaje de conductas de atención y de trabajos escolares completados correctamente. Los tres niños exhibieron diferencias notables en su respuesta a la medicación. El primer sujeto mejoró en función directa al incremento de la dosis. Los máximos efectos en la conducta y en la ejecución del segundo sujeto se produjeron con 15 mg de metilfenidato, y finalmente el tercer sujeto alcanzó la máxima mejoría con 10 mg sin que las dosis más altas consiguieran potenciar estos efectos.

En resumen, idealmente, la evaluación del tratamiento con psicoestimulantes debería abordarse desde una perspectiva individual e incluyendo un amplio espectro de medidas recogidas de diferentes contextos y para dosis distintas de medicación.

Efectos indeseables

Sólo un reducido número de los trabajos seleccionados para nuestro estudio hacen referencia a posibles efectos secundarios de los psicoestimulantes: pérdida de peso y del apetito (Klorman, Brumaghim, Fitzpatrick y Borgstedt., 1990), elevada tasa cardiaca (Klorman, Coons y Borgstedt, 1987), incremento de la presión sanguínea

(Brown y Sexson, 1988), hábitos nerviosos y manierismos (Elia et al., 1990), efectos que suelen desaparecer espontáneamente con la reducción de la dosis. Estos hallazgos concuerdan con los que obtuvo Barkley (1977) en su revisión de 110 estudios que incluían más de 4200 niños hiperactivos. Igualmente, Ross y Ross (1982) afirmaron que los efectos colaterales a corto plazo de los psicoestimulantes suelen ser el insomnio y la anorexia y que, por lo general, tienen una corta duración.

Aunque un diagnóstico de síndrome de La Tourette se encuentra entre las contraindicaciones que incluye el Physician's Desk Reference (Physician's Desk Reference, 1989) para la administración de metilfenidato, Sverd, Gadow y Paolicelly (1989) han demostrado que este psicoestimulante puede tener efectos positivos y que no potenciaba los tics, sino que incluso con dosis altas se producía un decremento de estos síntomas. La hipótesis explicativa que plantean los autores es que, después de una fase de empeoramiento transitorio de los tics, el metilfenidato puede provocar una reducción en la sensibilidad del receptor de la dopamina que los mejora. No obstante, la generalización de estos resultados es limitada dado el reducido número de sujetos incluidos en su estudio (N=4).

Contrariamente a la opinión de que los psicoestimulantes pueden contribuir a desarrollar el locus de control externo de los niños hiperactivos, Pelham et al. (1992) en dos experimentos en los que analizaron las atribuciones ante el éxito o ante el fracaso en la ejecución de tareas, hallaron que los chicos tratados con metilfenidato explicaban sus éxitos refiriéndose al esfuerzo o a su capacidad más que a la medicación. Sin embargo en las explicaciones que daban a sus fracasos aludían a factores como la medicación o los profesores. También la medicación aumenta la correspondencia

entre las autoevaluaciones de los chicos ADHD y sus niveles objetivos de ejecución (Millich, Licht, Murphy y Pelham, 1989). Incluso la valoración de la dificultad de la tarea es más realista lo que puede tomarse como un indicio de que la medicación induce a abordar con más seriedad y motivación las actividades.

No obstante, en el estilo de procesamiento cognitivo, que ha sido hasta ahora un aspecto olvidado en las investigaciones sobre el tema, los psicoestimulantes pueden provocar efectos indeseables. Tannock y Schachar (1992) hallaron que el metilfenidato, tanto en dosis altas (1mg/kg) como bajas (0,3 mg/kg), puede reducir, al menos temporalmente, la flexibilidad cognitiva en niños con ADHD, a pesar de mejorar el comportamiento y otros aspectos del funcionamiento cognitivo. Por otra parte, y aunque los autores no hacen alusión a ello en el tratamiento de niños con ADHD, estos fármacos pueden producir adicción. Precisamente, las pautas de tratamiento discontinuas intentan impedir que se produzca la habituación.

Comparación de los psicoestimulantes con otras medicaciones

Zametkin, Reeves, Webster y Werry (1986) compararon la eficacia de la prometacina y el metilfenidato en un grupo de niños con ADHD sin problemas de conducta. La información procedente de las Escalas de Conners, cumplimentadas por padres y profesores demostraron que el metilfenidato era mucho más efectivo. Por lo tanto, no parece que la prometacina represente una alternativa útil del metilfenidato para el tratamiento de niños ADHD menores de 6 años. Levy y Hobles (1988) también han demostrado que el metilfenidato, contrastándolo con un placebo, ejerce efectos positivos sobre la atención, valorada mediante el test de ejecución conti-

nua. Por el contrario la realización de este test no mostró efectos estadísticamente significativos cuando se comparaban los resultados de las fases haloperidol-placebo. En la misma línea, Levinson (1991) halló que el tratamiento con metilfenidato produce una mejoría mayor en la atención y en los síntomas comportamentales de la mayoría de los niños con ADHD y dificultades en el aprendizaje que la que producen los antihistamínicos.

En relación con la dextro-anfetaminas son dos los estudios que han contrastado su eficacia con la de otro tipo de medicación. En el primero de ellos, realizado por Arnold et al. (1989), no se observaron diferencias significativas en las estimaciones conductuales de los padres y profesores de niños con ADHD entre el tratamiento con efamol y el placebo, mientras que se denotó una respuesta moderada al tratamiento con dextroanfetamina. En la segunda investigación Donnelly et al. (1989) evaluaron la eficacia diferencial de la fenfluramina y la dextroanfetamina. Los resultados más relevantes fueron: a) la actividad motora se redujo substancialmente con el tratamiento de dextroanfetamina en comparación tanto con la fenfluramina como con el placebo, que no presentaron diferencias significativas entre sí; y b) los cambios a nivel conductual fueron paralelos a los cambios en la actividad motora, con mejoras significativas sólo con el tratamiento con dextroanfetamina. Por lo tanto, a pesar de la similitud estructural de estos dos fármacos y algunos efectos generales sobre el metabolismo de las catecolaminas, la fenfluramina no tiene ninguno de los efectos terapéuticos en el ADHD que tiene la dextroanfetamina.

Finalmente, un estudio de Elia et al. (1990) comparó los efectos clínicos de la dextroanfetamina y del metilfenidato en niños con ADHD no encontrando diferencias significativas entre estos dos psicoestimulantes en medidas conductuales y cognitivas de atención. Con los dos fármacos se alcanzó una mejora clínica general en el 69% de los sujetos. No obstante, las tendencias observadas favorecían al metilfenidato ya que este produjo una reducción superior de la actividad motora y mejores resultados en el test cognitivo de atención que la dextroanfetamina (79% frente al 74%).

Antidepresivos

Nuestro análisis constata que el interés por estudiar las posibilidades de los antidepresivos en el tratamiento de niños ADHD ha crecido de forma notable en los últimos años. Desgraciadamente, los resultados, en términos generales, tienen un valor limitado y preliminar ya que sólo dos de las publicaciones al respecto (Biederman, Baldessarini, Wright, Knee y Harmatz, 1989a; Biederman et al., 1989b) han incluido un grupo de control con placebo, mientras que la mayoría de ellas son ensayos clínicos y estudios cuasi-experimentales con evaluación de pre y post-tratamiento (Simeon, Ferguson y Van Wyck, 1986; Riddley, Hardin, Cho, Woolston y Leckman, 1988; Wender y Reimherr, 1990; Barrickman, Noyes, Kuperman, Schumacher y Verda, 1991; Trott, Friese, Menzel y Nissen, 1992; Wilens, Stenigard y Biederman, 1992). Con independencia de su rigor metodológico los sujetos que componían las muestras de muchos de estos estudios o habían mostrado una respuesta débil al tratamiento con psicoestimulantes, o habían tenido que interrumpir el tratamiento con metilfenidato debido a la aparición de efectos colaterales, como alteraciones en el sueño o depresión.

Efectos sobre el comportamiento

En la mayoría de los trabajos se ha utilizado la Escala Clínica de Impresión Glo-

bal para medir los efectos conductuales del tratamiento. Con el bupropion se consiguen resultados de mejoría notable o moderada al menos en el 70% de los sujetos (Simeon et al., 1986; Wender y Reimherr, 1990). Esta tasa es similar a la aportada por las investigaciones en las que se ha administrado desipramina, concretamente 68% en Biederman et al. (1989a) y 71% en Ridley et al. (1988). Menor eficacia en el dominio conductual parece tener la fluoxetina, aportando el único trabajo que puede citarse al respecto un porcentaje de mejoría clínica, solo en el 58% de los sujetos. Como última puntualización que merece la pena destacar es que los porcentajes de mejoría clínica que se consiguen con los antidepresivos, valorada mediante la Escala Clínica de Impresión Global, es similar a la que se refleja en las estimaciones de padres y profesores.

Efectos cognitivos

Respecto a la eficacia de los antidepresivos sobre el procesamiento cognitivo, los resultados son ambiguos debido al reducido número de trabajos que han valorado este dominio y a la diversidad de criterios utilizados en la evaluación. Algunos autores, como Trott et al. (1992) han observado un incremento general de la concentración y amplitud del periodo atencional, basándose en datos porcentuales no en pruebas de significación estadística y sin tener como punto de referencia la comparación con un grupo control lo que resta validez a este hallazgo.

Por el contrario, Biederman et al. (1989a) aplicando las pruebas clásicas de aprendizaje de pares asociados y el test de ejecución continua, hallaron que el rendimiento no cambiaba significativamente ni en el grupo con desipramina ni en el grupo placebo en la evaluación de post-tratamiento. Tampoco Simeon et al. (1986) en-

contraron mejoras significativas intragrupo en los resultados de los tests cognitivos, comparando datos recogidos en las fases de pre y de post-tratamiento con bupropion. Por último, Barrickman et al. (1991) constataron que se produjeron incrementos significativos en el C.I. Manipulativo y en la prueba de Impulsividad después del tratamiento con fluoxetina, pero que se mantenía estable la puntuación en el C.I. Verbal.

Efectos sobre el área personal y académica

Los escasos trabajos que se han propuesto como objetivos valorar la acción de los antidepresivos sobre aspectos personales y afectivos han aportado resultados positivos. Tanto el bupropion (Simeon et al. 1986), como la desipramina (Biederman et al., 1989a) y la fluoxetina (Barrickman et al., 1991) reducen significativamente la ansiedad y la depresión. En relación con el rendimiento escolar, solamente disponemos de un informe sobre un caso de Wilens et al. (1992). Estos autores señalan que se producían mejoras relevantes en la ejecución académica después de seis meses de tratamiento con clomipramina.

Efectos de la dosis

Ninguno de los estudios aporta evidencia sobre si la dosis bajas de antidepresivos son superiores a las dosis altas. Los trabajos sobre bupropion ofrecen al respecto datos poco específicos, indicando como dosis máxima 150 mg/día (Simeon et al., 1986). En el caso de los antidepresivos tricíclicos las dosis se ofrecen en mg/kg/día. En términos generales tanto con dosis bajas, menores de 1 mg/kg/día (Barrickman et al., 1991) como en dosis altas de 4-5 mg/kg/día los efectos parecen ser equiparables. Finalmente, puesto que ningún estudio hasta el momento, ha com-

parado la eficacia diferencial de distintos niveles de dosis, esta es una de las cuestiones que permanecen abiertas a las investigaciones futuras.

Efectos indeseables

Los antidepresivos no afectan negativamente al apetito ni provocan cambios en el peso corporal (Barrickman et al., 1991), aunque incluso en dosis bajas el bupropion puede producir agitación (Wender y Reimherr, 1990) no habiéndose observado efectos cardiovasculares adversos valorados mediante electrocardiograma y presión sanguínea (Simeon et al., 1986). Por el contrario, en el caso de pacientes ADHD tratados con desipramina, los autores informan una incidencia significativamente mayor de taquicardias que en sujetos controles. También en estos casos existe evidencia en el electrocardiograma de una conducción intraventricular defectuosa (Biederman et al., 1989b; Riddley et al., 1988).

Otras sustancias

Zametkin, Karoum y Rapoport (1987) estudiaron los efectos de la D-Fenilalanina en un grupo de 11 niños con ADHD. Regociéron, durante las semanas que duró el tratamiento, estimaciones de padres y profesores en la Escala de Conners y medidas de tests de atención y de memoria. Los resultados indicaron que el tratamiento que consistió en 20 mg/día de D-Fenilalanina en 4 dosis, no produjo cambio alguno ni a nivel conductual ni cognitivo.

Tampoco el efamol ha demostrado su utilidad para el tratamiento de la hiperactividad. Aman, Mitchel y Turbott (1987) encontraron que solo se producían mejoras mínimas en dos de las 9 tareas de ejecución que incluía la batería de tests motores y cognitivos aplicados (memoria a corto

plazo y distracción) y en las estimaciones conductuales de los padres. Sin embargo, en los tests restantes y en las estimaciones conductuales por parte de los profesores, no se observó ningún efecto del tratamiento.

Discusión y conclusiones

La revisión de la literatura actual indica que un objetivo prioritario de las investigaciones en torno al ADHD sigue siendo la valoración de la efectividad de las medicaciones psicoestimulantes para su tratamiento. La conclusión fundamental que se deriva de estos estudios, la mayoría de ellos científicamente rigurosos, es que los psicoestimulantes producen cambios positivos en las escalas de estimación del comportamiento para padres y profesores de niños hiperactivos, en las impresiones clínicas globales y en medidas objetivas del funcionamiento conductual, cognitivo y académico. Además, a pesar de los temores que siguen provocando la administración de estos fármacos y las campañas contrarias que se han desatado en América, las investigaciones señalan pocas reacciones adversas como consecuencias de su uso. De cualquier forma, debido a la naturaleza idiosincrática de la respuesta a los psicoestimulantes en términos conductuales, parece recomendable que se mantenga un control continuado de sus efectos. En esta valoración, idealmente, sería necesario incluir medidas diferentes sobre el funcionamiento del sujeto en distintos ambientes.

Por otra parte, hay niños ADHD que no responden a los psicoestimulantes, en cuyo caso resultaría útil la administración de antidepresivos para tratar los problemas de conducta. No obstante, debería investigarse si los sujetos que junto con la hiperactividad presentan condiciones co-mórbidas como problemas de conducta, depre-

sión o ansiedad responden de manera más positiva a la politerapia que a una sola medicación o si estos síntomas predicen una respuesta diferencial a los fármacos.

Una limitación importante que sigue afectando a la investigación sobre el tratamiento farmacológico en general del ADHD es la ausencia de datos sobre su eficacia a largo plazo o sobre el mantenimiento de los efectos una vez que se haya retirado el tratamiento. Probablemente, como apunta Gadow (1988) el éxito final en este caso dependa de la implementación de intervenciones psicológicas alternativas. Síntomas como la inquietud y la inatención pueden disminuir significativamente con los psicoestimulantes. Los problemas relacionados con el control de impulsos y la escasa competencia social pueden manejarse también con una medicación y estrategias conductuales y cognitivas. Finalmente, el bajo rendimiento aca-

démico que suelen presentar los escolares ADHD, puede requerir que además se lleven a cabo programas de apoyo psicopedagógico específicos. Curiosamente, entre un 80% y un 90% de los niños hiperactivos americanos reciben psicoestimulantes en algún momento de su infancia, pero solamente un número reducido de ellos son tratados con modificación de conducta o reciben servicios psicoeducativos especiales (Lambert y Sandoval, 1980).

Por último, los profesionales deben ser conscientes de que los niños y los adolescentes con hiperactividad plantean demandas excesivas a los padres para su cuidado y educación. Esta desmedida exigencia puede provocar estrés en el ejercicio de la paternidad e incrementar el riesgo de depresión y discordia marital, obstaculizando finalmente los resultados de cualquier tratamiento que no tenga en cuenta el manejo de estos aspectos.

Referencias

- Alessandri, S.M. y Schramm, K. (1991). Effects of dextroamphetamine on the cognitive and social play of a preschooler with ADHD. *Journal of the American Academy of Adolescent Psychiatry*, 30, 768-773.
- Aman, M.G., Mitchel, E.A. y Turbott, S. (1987). The effects of essential fatty acid supplementation by efamol in hyperactive children. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 15, 79-90.
- Aman, M.G. y Turbott, S.H. (1991). Prediction of clinical response in children taking methylphenidate. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 21, 211-227.
- Anastopoulos, A.D., Dupaul, G.J. y Barkley, R.A. (1991). Stimulant medication and parent training therapies for attention deficit-hyperactivity disorder. *Journal of Learning Disabilities*, 24, 210-218.
- Arnold, L.E., Kleykamp, D., Votolato, N.A., Taylor, W.A., Kontras, S.B. y Tobin, K. (1989). Gamma-linolenic acid for attention-deficit hyperactivity disorder: placebo-controlled comparison to D-amphetamine. *Biological Psychiatry*, 25, 222-228.
- Arnold, L.E., Votolato, N.A., Kleykamp, D., Baker, G.B. y Bornstein, R. (1990). Does hair zinc predict amphetamine improvement of ADD/Hiperactivity? *International Journal of Neuroscience*, 50, 103-107.
- Barkley, R.A. (1977). A review of stimulant drug research with hyperactivity children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 18, 137-165.
- Barkley, R.A. (1988). The effects of methylphenidate on the interactions of preschool ADHD children with their mothers. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 27, 336-341.

- Barkley, R.A. (1989). The problem of stimulies control and rule-governed behavior in attention-deficit disorder with hiperactivity. En L.M. Bloomingdale y J. Swanson (eds.). *Attention deficit disorder*. New York: Pergamon Press.
- Barkley, R.A. (1991). *Attention-deficit hiperactivity disorder. A clinical workbook*. New York: Guilford-Press.
- Barkley, R.A., Fischer, M., Newby, R.Y., Breben, M. (1988). Development of multi-method clinical protocol for assessing stimulant drug responses in ADHD children. *Journal of Clinical Child Psychology*, 17, 14-24.
- Barrickman, L., Noyes, R., Kuperman, S., Schumacher, E. y Verda, M. (1991). Treatment of ADHD with fluoxetine: a preliminary trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 30, 762-767.
- Biederman, Y., Baldessarini, R., Wright, V., Knee, D. y Harmatz, J. (1989a). A double-blind placebo controlled study of desipramine in the treatment of ADD: I Efficacy. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 28, 777-784.
- Biederman, Y., Baldessarini, R., Wright, V., Knee, D., Harmatz, J.S. y Goldblatt, A. (1989b). A double-blind placebo controlled study of desipramine in the treatment of ADD: II Serum drug levels and cardiovascular findings. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 28, 903-911.
- Brown, R.T. y Sexson, S.B. (1988). A controlled trial of methylphenidate in black adolescents. *Clinical Pediatrics*, 27, 74-81.
- Carlson, C.L., Pelham, W.E., Swanson, J.M. y Wagner, J.L. (1991). A divided analysis of the arithmetic performance of children with attention deficit hiperactivity disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 32, 463-471.
- Donnelly, M., Rapoport, J.L., Potter, W., Oliver J, Keysor, C.S, y Murphy, D.L. (1989). Fenfluramine and dextroamphetamine treatment of childhood hiperactivity. *Archives of General Psychiatry*, 46, 295-212.
- Eisenberg, J., Asnis, G.M., Vanpraag, H.M. y Vela, R.M. (1988). Effect of tyrosine on attention deficit disorder with hiperactivity. *Journal of Clinical Psychiatry*, 49, 193-195.
- Elia, J., Borchending, B.G., Rapoport, J.L. y Keysor, C.S. (1990). Methylphenidate and dextroamphetamine treatments of hiperactivity: are there true nonresponders? *Psychiatry Research*, 35, 141-155.
- Evans, R.W., Gualteri, C.T. y Hicks, R.E. (1986). A neuropathic substrate for stimulant drug effects in hiperactivity children. *Clinical Neuropharmacology*, 9, 264-281.
- Evans, S.W. y Pelham, W.E. (1991). Psychostimulant effects on academic and behavioral measures for ADHD junior high school students in lecture fermet classroom. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 19, 537-552.
- Gadow, K.D. (1988). Attention deficit disorder and hiperactivity: pharmacotherapies. En J.L. Matson (ed.). *Handbook of treatment approaches in childhood psychopatology*. New York: Plenum Press.
- Haenlein, M. y Caul, W.F. (1987). Attention deficit disorder with hiperactivity: a specific hypothesis of reward disfunction. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 26, 356-362.
- Halliday, R., Callaway, E., y Rosenthal, R. (1984). The visual ERP predicts clinical response to methylphenidate in hiperactive children. *Psychophysiology*, 21, 114-121.
- Hinshaw, S.P., Heller, T. y McHale, J.P. (1992). Covert antisocial behavior in boys with attention-deficit hiperactivity disorder: external validation and effects of methylphenidate. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 60, 274-281.
- Hinshaw, S.P., Henker, B., Whalen, C.K., Erhard, D. y Duunington, R. (1989). Aggressive, prosocial and nonsocial behavior in hiperactivity boys: dore effects of methylphenidate in naturalistic settings. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 57, 636-643.
- Kaplan, S.L., Busner, J., Kupietz, S., Wasserman, E. y Segal, B. (1990). Effects of methylphenidate on adolescents with aggressive conduct disorder and ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 29, 719-723.
- Keith, R.W. y Engineer, P. (1991). Effects of methylphenidate on the auditory processing abilities of children with attention-deficit hiperactivity disorder. *Journal of Learning Disabilities*, 24, 631-636.

- Klorman, R., Brumaghim, J.T., Fitzpatrick, P. y Borgstedt, A.D. (1990). Clinical effects of a controlled trial of methylphenidate on adolescents with attention deficit disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 29, 702-709.
- Klorman, R., Brumaghim, J.T., Fitzpatrick, P. y Borgstedt, A.D. (1992). Methylphenidate reduces abnormalities of stimulus classification in adolescents with attention deficit disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 101, 130-138.
- Klorman, R., Brumaghim, J.T., Salzman, L.F., Strauss, A.D., McBride, M. y Loeb, S. (1990). Effects of methylphenidate on processing negativities in patients with attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychophysiology*, 27, 238-337.
- Klorman, R., Coons, H.W. y Borgstedt, A.D. (1987). Effects of methylphenidate on adolescents with a childhood history of attention deficit disorder. I Clinical findings. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 26, 363-367.
- Kupietz, S.S., Winsberg, B.G., Richardson, E., Maitinsky, S. y Mendell, N. (1988). Effects of methylphenidate dosage in hyperactive reading-disabled children: I Behavior and cognitive performance effects. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 27, 70-77.
- Kutcher, S.P. (1986). Assessing and treating attention deficit disorder in adolescents. *British Journal of Psychiatry*, 149, 710-715.
- Lambert, N. y Sandoval, J. (1980). The prevalence of learning disabilities in a sample of children considered hyperactive. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 8, 33-50.
- Levinson, H.N. (1991). Dramatic favorable responses of children with learning disabilities or dyslexia and attention deficit disorder to antismotion sickness medications: four cases reports *Perceptual and Motor Skills*, 73, 723-738.
- Levy, F. y Hobbes, G. (1988). The action of stimulant medication in attention deficit disorder with hyperactivity: dopaminergic, norenergic, or both? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 27, 802-805.
- Millich, R., Licht, B.G., Murphy, D. y Pelham, W.E. (1989). Attention-deficit hyperactivity disordered boy's evaluations of and attributions for task performance on medication versus placebo. *Journal of Abnormal Psychology*, 98, 280-284.
- Pelham, W.E., Murphy, D.A., Vannatta, K., Millich, R., Licht, B.G., Gnagy, E.M., Greenslade, K.E., Kreiner, A. y Vodde-Hamilton, M. (1992). Methylphenidate and attributions in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 60, 282-292.
- Pelham, W.E., Vodde-Hamilton, M., Murphy, D., Greenstein, J. y Vallano, G. (1991). The effects of methylphenidate on ADHD adolescents in recreational, peer group and classroom settings. *Journal of Clinical Child Psychology*, 20, 293-300.
- Pelham, W.E., Walter, J.L., Sturges, J.Y. y Hoza, J. (1989). Comparative effects of methylphenidate on ADD girls and ADD boys. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 28, 773-776.
- Physician's Desk Reference (1989). Medical Economics Company. New York: Oradell.
- Rapport, M.D., DuPaul, G.J. y Kelly, K.L. (1989). Attention-deficit hyperactivity disorder and methylphenidate: the relationship between gross body weight and drug response in children. *Psychopharmacology Bulletin*, 25, 285-290.
- Richardson, E., Kupietz, S.S., Winsberg, B.G., Maitinsky, S. y Mendell, N. (1988). Effects of methylphenidate dosage in hyperactive reading-disabled children: II. Reading achievement. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 27, 78-87.
- Riddle, M.A., Hardin, M.T., Cho, S.C.H., Wololston, J.L. y Leckman, J. (1988). Desipramine treatment of boys with attention-deficit hyperactivity disorder and tics: preliminary clinical experience. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 27, 811-814.
- Ross, D.M. y Ross, S.A. (1982). *Hyperactivity: current issues, research and theory*. New York: Wiley.
- Safer, D.J. y Krager, J.M. (1988). A survey of medication treatment hyperactive/inattentive students. *Journal of American Medical Association*, 260, 2256-2258.
- Simeon, J.G., Ferguson, H.B. y Van Wick Fleet, J. (1986). Bupropion effects in attention

- deficit and conduct disorders. *Canadian Journal of Psychiatry*, 31, 581-585.
- Speltz, M.L., Varley, C.K., Peterson, K. y Beilke, R.L. (1988). Effects of dextroamphetamine and contingency management on a preschooler with ADHD and oppositional defiant disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 27, 175-178.
- Sverd, J., Gadow, K.D. y Paolicelly, L.M. (1989). Methylphenidate treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in boys with Tourette's syndrome. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 28, 574-579.
- Swanson, J.M., Sandman, C.A., Deutsch, C. y Baren, M. (1983). Methylphenidate (ritalin) given with or before breakfast. I. Behavioral, cognitive and electrophysiological effects. *Pediatrics*, 72, 49-55.
- Tannock, R. y Schachar, R. (1992). Methylphenidate and cognitive perseveration in hyperactive children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 33, 1217-1228.
- Trott, G.E., Friese, H.J., Menzel, M. y Nissen, G. (1992). Use of moclobemide in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychopharmacology*, 106, 134-136.
- Wender, P.H. y Reimherr, F.W. (1990). Bupropion treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in adults. *American Journal of Psychiatry*, 147, 1018-1020.
- Wilens, T.H., Steingard, R. y Biederman, J. (1992). Clomipramine for comorbid conditions. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 31, 171.
- Zametkin, A.J., Karoum, F. y Rapoport, J.L. (1987). Treatment of hyperactivity children with D-phenylalanine. *American Journal of Psychiatry*, 144, 792-794.
- Zametkin, A.J., Reeves, J.C., Webster, L. y Werry, J.S. (1986). Promethazine treatment of children with attention deficit disorder with hyperactivity. Ineffective and unpleasant. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*, 25, 854-856.