

**P. Concepción González, J. Monzón Díaz, P. Quantd
Herrera, JP. Girbau Ronda, B. Rubio Morell y
M. Henry Benítez**

Complejo Hospitalario Universitario de Canarias.
Tenerife
Servicio de Psiquiatría del Complejo Hospitalario
Universitario de Canarias. Carretera General de La
Cuesta-Taco s/n. 38320. La Laguna. Santa Cruz de
Tenerife

Correspondencia:

Josué Monzón Díaz
josuemonzondiaz@gmail.com

*Evaluación de la función
psicosocial y la calidad de vida
en pacientes diagnosticados
de TDAH en respuesta a
psicoestimulantes*

*Assessment of functional
impairment and quality of life in
patients diagnosed with ADHD
in response to psychostimulants*

RESUMEN

Introducción: A pesar de que los tratamientos establecidos para mejorar los síntomas del TDAH han demostrado alivio sintomático significativo, es poco lo que se conoce sobre el efecto de los psicoestimulantes sobre el desarrollo psicosocial del niño y la potencial mejoría del deterioro funcional del paciente en todos los ámbitos de su vida diaria.

Objetivos: El objetivo principal de este estudio es evaluar el impacto del tratamiento farmacológico con psicoestimulantes en el deterioro funcional, las dificultades psicosociales y la calidad de vida de los pacientes diagnosticados de TDAH.

Material y métodos: Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, de una serie de casos, donde la población de estudio fueron 13 niños de entre 6 y 16 años, diagnosticados de TDAH en el Complejo Hospitalario Universitario de Canarias y que requerían comenzar tratamiento farmacológico con psicoestimulantes (Metilfenidato). El deterioro funcional y la calidad de vida fueron evaluados en respuesta al tratamiento pautado mediante dos instrumentos de valoración psicológica específicos para este trastorno: la Escala de Impresión Global de las Dificultades Percibidas (GIPD) y la Escala de Clasificación del Deterioro Funcional de Weiss (WFIRS).

Resultados: La evaluación de la puntuación total de las escalas GIPD y WFIRS efectuadas por los padres mostró mejoría en el desarrollo psicosocial entre el momento previo al tratamiento y tras ocho semanas de terapia farmacológica psicoestimulante. El estudio estadístico mostró un p-valor =0,000241 para las dificultades percibidas con la escala GIPD y un p=0,000152 para los cambios percibidos con la escala WFIRS, mostrando, por tanto, diferencias estadísticamente significativas.

Conclusión: En función de las respuestas de los padres obtenidas en las escalas, establecemos que los beneficios del tratamiento diario con psicoestimulantes en los niños con TDAH se extienden más allá del alivio de los síntomas e impacta positivamente en la función psicosocial diaria de los pacientes, así como en su calidad de vida.

Palabras clave: TDAH, función psicosocial, deterioro funcional, psicoestimulantes, calidad de vida, WFIRS, GIPD.

ABSTRACT

Introduction: Although established treatments to improve symptoms of ADHD have shown significant symptomatic relief, there's little research on the effect that psychostimulants make on the psychosocial development of children and also on the potential improvement of

functional impairment of the patients in all areas of their daily life.

Objectives: The purpose of this study is to evaluate the impact of treatment with psychostimulants on the functional impairment, psychosocial difficulties and quality of life in children diagnosed with ADHD.

Data and methods: This prospective, descriptive study examined a series of cases of 13 children aged 6 to 16 years, diagnosed with ADHD at the University Hospital of the Canary Islands who required to begin treatment with psychostimulants (methylphenidate). Functional impairment and quality of life were evaluated in response to the treatment prescribed by two specific psychological instruments for this disorder: The Global Impression of Perceived Difficulties Scale (GIPD) and The Weiss Functional Impairment Rating Scale (WFIRS).

Results: The evaluation of the total score of the GIPD and WFIRS scales rated by parents showed improvement in psychosocial development between the time prior to treatment and after eight weeks of psychostimulant drug therapy. The statistical analysis showed a p -value $=0.000241$ for the ADHD-related difficulties assessed with the GIPD scale and $p = 0.000152$ for the ones assessed with the WFIRS scale, showing statistically significant differences.

Conclusion: According to the parents who rated the scales, benefits of daily treatment with psychostimulants in children diagnosed with ADHD extend beyond symptom relief and positively impact the daily psychosocial functioning of patients as well as their quality of life.

Keywords: ADHD, psychosocial functioning, functional impairment, psychostimulants, quality of life, WFIRS, GIPD.

INTRODUCCIÓN

Definición del trastorno

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) es un síndrome conductual con bases neurológicas y un importante componente genético. Consta de un patrón persistente de hiperactividad, inatención y/o impulsividad que se acompaña de marcados déficits en las funciones ejecutivas como son la concentración, la memoria, y las capacidades para planear, iniciar acciones, establecer objetivos, resolver problemas, reglar emociones y controlar comportamientos (1,2).

Se considera que el TDAH está presente cuando el deterioro funcional relacionado con los síntomas ocurre en al menos dos ambientes (social, familiar, académico o laboral en caso de ser un adulto) con una duración de al menos seis meses (3). Debe, además, presentarse con una intensidad y frecuencia que son incoherentes en relación a la edad y el nivel de desarrollo de la persona.

Constituye un problema de salud pública debido a su elevada prevalencia, que se estima en un 5% de los niños en edad escolar en la mayoría de las culturas (3-5), así como debido a la relevancia de los problemas que causa en el desempeño de los niños en la escuela, en la capacidad para hacer amigos y en la forma de desenvolverse en la sociedad. Es por ello que el TDAH representa un importante porcentaje de los motivos de consulta en pediatría y, en consecuencia, en psiquiatría infantil (6).

El inicio del trastorno tiene lugar en la infancia temprana, sin embargo, el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales en su quinta edición ha modificado la edad de comienzo de antes de los 7 años (7,8) a antes de los 12 años abarcando a un rango de edad mucho más amplio (3).

En cuanto a las diferencias por sexo, se acepta comúnmente que es un trastorno más frecuente en varones que en mujeres, con rangos que oscilan entre 3-4:1 en la población general; no obstante, no hay distinción en cuanto a la mejoría dependiente del sexo (9).

El curso del trastorno es crónico, aunque durante mucho tiempo se pensó que los niños superaban el trastorno al llegar a la adolescencia. Las investigaciones de las últimas dos décadas han demostrado que hasta un 42% de los niños continúan presentando el trastorno y teniendo dificultades en la edad adulta (10). Lo que sí es cierto es que los síntomas de hiperactividad disminuyen con la edad, mientras que la inatención y la impulsividad tienen a persistir.

Los niños con este trastorno tienen un mayor riesgo de fracaso escolar, dificultades para relacionarse en el ambiente socio-familiar, baja autoestima, abuso de sustancias y problemas legales, todo ello como consecuencia de los síntomas propios del TDAH (1). Cobra también especial importancia la evaluación de la posible presencia de trastornos o disfunciones asociadas, que van a influir de forma determinante en el tratamiento y, por tanto, en el pronóstico (1). Entre las comorbilidades más frecuentes se encuentran el trastorno negativista

u opositor desafiante (TOD), los trastornos de la conducta, los trastornos por tics y los trastornos de ansiedad (6).

Etiopatogenia

El TDAH se considera un trastorno heterogéneo cuya etiopatogenia implica la interrelación de múltiples factores neurológicos, genéticos y ambientales.

Hoy disponemos de muchos datos que indican que las funciones ejecutivas del cerebro que están alteradas en el TDAH dependen principalmente, aunque no en exclusiva, de dos neurotransmisores en particular: la dopamina y la noradrenalina. En las personas diagnosticadas de TDAH la producción de estas sustancias es igual que la de cualquier sujeto sano; el problema parece residir en que sus cerebros no procesan estos neurotransmisores de forma eficiente en áreas cruciales para determinadas funciones cognitivas. En estas conexiones se libera cantidad insuficiente de los neurotransmisores o la cantidad liberada vuelve a la neurona presináptica con demasiada rapidez, antes de que el mensaje haya podido ser enviado correctamente (11,12).

Estos fallos en el funcionamiento cerebral generan problemas en los circuitos reguladores de varias zonas del cerebro, como son la corteza prefrontal, el cuerpo calloso y los ganglios basales, encargadas de las funciones ejecutivas, responsables de dirigir el foco de atención, regular la conducta e inhibir estímulos irrelevantes del entorno (13).

Diversos datos apoyan este modelo etiopatogénico, entre ellos el efecto beneficioso de los tratamientos con estimulantes, modelos animales, estudios volumétricos cerebrales y estudios de neuroimagen, que han mostrado desviaciones en el desarrollo de las estructuras corticales en los sujetos con TDAH respecto a los controles (1,12).

Por otra parte, también se ha propuesto la participación de factores ambientales en la génesis del TDAH, como son la prematuridad, encefalopatía hipóxico-isquémica y bajo peso al nacer, o el consumo de tabaco y alcohol durante la gestación. Si bien, asociación no significa causa, por lo que la evidencia de las etiologías ambientales debe ser interpretada con cautela (15).

En cuanto a los aspectos genéticos en el TDAH, se considera importante su asociación con los genes que codifican transportadores y receptores de la dopamina (DRD4, DRD5, DAT1) y con el gen del transportador de la noradrenalina (NET), fundamentalmente. En estudios

independientes realizados en gemelos, se ha comprobado que la heredabilidad del TDAH es del 75-80% (13,16). Del mismo modo se ha descrito una mayor prevalencia de éste y otros trastornos psiquiátricos en los hermanos mayores y los padres de estos pacientes.

A pesar de estas cifras, actualmente no existe una acción genética directa, se acepta que es posible la interacción de factores ambientales y genéticos, de forma que la presencia de determinados genes afectaría a la sensibilidad individual a ciertos factores ambientales, esto es, la genética genera vulnerabilidad, como ocurre con otras patologías psiquiátricas como los trastornos del ánimo o la esquizofrenia (17). Es en éstas otras enfermedades donde algunos de estos mismos genes se han identificado en relación al riesgo de padecerlas, por tanto, estas distintas variantes genómicas son inespecíficas, si bien suponen significancia (18).

Varias líneas de investigación sugieren, incluso, que las mutaciones genéticas juegan un papel crucial en el grosor de la corteza prefrontal en los niños con el trastorno, relacionando las bases neurológicas encontradas en los estudios de neuroimagen con las bases biogenéticas (14). Sin embargo, los estudios de imagen actuales que demuestran estos datos aún no tienen relevancia para la práctica clínica, debido a que su interpretación es compleja por los muchos factores asociados.

Diagnóstico

En lo referente al diagnóstico del TDAH, éste es fundamentalmente clínico. Un diagnóstico precoz es además uno de los factores pronósticos más importantes, puesto que propicia una intervención temprana y la capacidad de prevenir la presencia de comorbilidades.

Los profesionales de la salud constatan la presencia de síntomas en el niño mediante entrevistas clínicas estructuradas, utilizando para ello las pautas del DSM en su quinta y última edición realizada por la Asociación Psiquiátrica Americana; así como los criterios diagnósticos de la CIE-10 actual, siendo éstos últimos más restrictivos. Asimismo, se realizará una anamnesis también a los padres y a los profesores del paciente, en la que no pueden faltar los antecedentes personales y familiares del niño.

Según el DSM-5, deben darse al menos seis de los nueve síntomas establecidos para cada una de las dos categorías (inatención e hiperactividad-impulsividad) durante un período de al menos seis meses (3). Es

importante recordar que no sólo la presencia de los criterios es importante a la hora de definir el diagnóstico, también debe describirse la intensidad de los síntomas y si éstos interfieren en su vida diaria, provocando un impacto notable en el entorno del sujeto. Aquellos síntomas que no generan dificultades en su desarrollo ni interfieren en su normal funcionamiento escolar, social o familiar, no son criterios diagnósticos de TDAH.

Una vez diagnosticado el paciente, existen tres subtipos en relación al patrón de síntomas más predominante. Estos son, de menor a mayor prevalencia: trastorno con predominio de hiperactividad e impulsividad, trastorno con predominio de inatención y trastorno combinado que engloba a los tres síntomas nucleares (aproximadamente el 80% de los pacientes) (1).

Todos estos criterios diagnósticos, junto con la información remitida por los padres y el centro escolar, la observación directa de la funcionalidad del niño y la evaluación de sus antecedentes, y unidos a una exploración física adecuada, otorgan al profesional de la salud mental las herramientas necesarias para establecer un diagnóstico definitivo.

Debido a la alta probabilidad de padecer trastornos comórbidos asociados al TDAH, el especialista debe a su vez evaluar si el paciente presenta síntomas de algún otro trastorno psiquiátrico que pueda estar presente en el momento del diagnóstico.

Las pruebas psicométricas y las pruebas de neuroimagen, las alteraciones genéticas y las alteraciones bioquímicas han intentado impulsarse en numerosos estudios en las últimas décadas, y si bien éstas pueden apoyar el diagnóstico o valorar la respuesta al tratamiento, continúan sin ser diagnósticas en sí mismas y no han podido sustituir aún a la valoración clínica.

Tratamiento

El tratamiento actual debe ser planteado desde un enfoque multimodal y multidisciplinar (19) que incluya el tratamiento psicopedagógico, el tratamiento farmacológico y la psico-educación de los padres, la familia, los profesores y el ámbito escolar.

La mayoría de guías recomiendan un enfoque del tratamiento escalonado, que comience con intervenciones no farmacológicas y luego avance hacia el tratamiento con fármacos; del mismo modo que recomiendan comenzar por éstos en aquellos niños afectados más severamente en el momento del diagnóstico. El tratamiento psicosocial,

como es la terapia de modificación de conducta, es la única intervención no-farmacológica que actualmente forma parte central de las guías de práctica clínica, y cuya importancia es máxima cuando el TDAH viene acompañado de comorbilidades. Sin embargo, los datos son contradictorios respecto a la eficacia, la duración y la generalización de los resultados (15).

Con respecto al tratamiento farmacológico, se ha demostrado la eficacia y la buena tolerancia, en general, de los fármacos psicoestimulantes (20). Estos han sido la base de la terapia farmacológica de las alteraciones del comportamiento en niños desde 1937 (21), aunque aún existe controversia acerca de si usarlos o no como primera elección. La acción principal de éstos es facilitar la liberación e inhibir la recaptación de la dopamina y la noradrenalina en las sinapsis neuronales, permitiendo que haya más cantidad disponible de estos neurotransmisores en las uniones sinápticas. No crean ni incrementan su cantidad total en el cerebro, sino que facilitan su liberación y frenan su recaptación, para facilitar la transmisión por estos circuitos tan importantes (11). Aunque los psicoestimulantes no son eficaces en todas las personas con este trastorno, alivian con éxito los síntomas en el 70-80% de los casos diagnosticados en la práctica clínica y, por lo tanto, son declarados inefectivos en un 10-30% de los casos (22). Lo que sí es cierto es que la mejoría producida por los estimulantes no contribuye en sí misma a la curación del trastorno, sino que éstos alivian los síntomas durante el tiempo que dure el efecto de la dosis administrada (1).

Los psicoestimulantes pueden estar asociados a efectos secundarios relevantes como son la pérdida de apetito, la aparición de tics o trastornos del sueño, y en algunos casos cefalea o náuseas (15), o a la exacerbación de estos síntomas en los niños que ya antes lo padecían (23). Generalmente estos efectos desaparecen con el tiempo, si bien la mejor prevención para la aparición de los mismos es comenzar con una dosis baja, aumentándose en concordancia con la respuesta y monitorizando sus efectos adversos cuidadosamente.

El Metilfenidato es el fármaco más ampliamente utilizado en la actualidad, y se trata de un potente inhibidor de la recaptación de la dopamina y la noradrenalina que actúa a través del bloqueo del transportador de dopamina (DAT). Éste fármaco mejora la capacidad de atención y la hiperactividad, así como la motivación, la capacidad de aprendizaje y el autocontrol (1). El tiempo del efecto

depende de la fórmula de liberación del fármaco. Existe una fórmula de liberación inmediata (el efecto se extiende un máximo de cuatro horas), liberación modificada (compuestos por una mezcla que alcanza una cobertura de ocho horas) y liberación prolongada (con una duración del efecto de doce horas).

Como segunda elección farmacológica se encuentra la Atomoxetina, un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina, que actúa mejorando la transmisión noradrenérgica a nivel prefrontal, constituyendo una alternativa no estimulante.

Tanto el Metilfenidato como la Atomoxetina aumentan la disponibilidad de las catecolaminas y son similares en cuanto a los efectos adversos, aunque éstos son menos severos tras el tratamiento con Atomoxetina. En cuanto a la eficacia, varios estudios han comparado ambos fármacos y han dado como resultado la ausencia de diferencias significativas relativas a la reducción de los síntomas nucleares del TDAH en niños que no habían sido tratados previamente (24).

Otros tratamientos, como pueden ser los suplementos de ácidos grasos Omega-3, han demostrado una efectividad moderada en la mejora de los síntomas de TDAH, tal y como se ha demostrado en un meta-análisis que objetivó una carencia de los mismos en los pacientes diagnosticados del trastorno en oposición al grupo control (25).

Impacto del tratamiento en la calidad de vida y el desarrollo psicosocial del niño

A pesar de que los tratamientos establecidos para mejorar los síntomas del TDAH han demostrado alivio sintomático significativo, es poco lo que se conoce sobre el impacto de los psicoestimulantes en el desarrollo psicosocial del niño y en la potencial mejoría del deterioro funcional del paciente en todos los ámbitos de su vida diaria.

La investigación científica actual suele centrarse principalmente en la eficacia de la terapéutica sobre los síntomas nucleares o en la aparición de efectos secundarios físicos (náuseas, cefalea, anorexia), dejando en un segundo plano el estudio de la afectación del TDAH sobre otros ámbitos como son, por ejemplo, la vida familiar y habilidades vitales como la higiene o la alimentación; y el ámbito social, como puede ser mantener las amistades o participar en actividades extraescolares.

Aunque varios estudios citan la aparición de complicaciones secundarias al TDAH relacionadas con la calidad de vida como son la ansiedad (26), el estrés (27) o el consumo temprano de alcohol (28); tras una revisión de la literatura encontramos que, si bien la información es escasa, las investigaciones enfocan su punto de mira en reducir el deterioro psicosocial en la vida adulta. De este modo, parecen no mostrar interés en la evaluación de la calidad de vida actual del niño si tenemos en cuenta la escasez de estudios que aporten información sobre cuán importante es actuar desde el diagnóstico, para evitar en el niño un desarrollo funcional durante su infancia.

Sabemos, por tanto, que el TDAH progresa con síntomas que afectan negativamente a las funciones de la vida diaria y que puede ocasionar graves alteraciones en la adaptación social y escolar de los pacientes y, por ende, mermar significativamente su calidad de vida. El tratamiento, por tanto, debería tener como objetivo no sólo mejorar los síntomas sino también reducir el deterioro funcional, un aspecto de relevancia que no se toma en consideración en la mayoría de consultas de psiquiatría infantil.

En uno de los pocos estudios que han investigado la autoestima en adolescentes con TDAH se demostró un incremento de la misma tras las primeras dos semanas de tratamiento con Atomoxetina (29). Si bien, esto es un tema conflictivo en cuanto a la comparación de estos resultados con los de otros estudios en los que sólo se demostró un leve aumento de autoestima respecto a los pacientes sin tratamiento (30).

Una mejoría significativa de la calidad de vida y una reducción del deterioro funcional en ambientes como es el rendimiento académico o las relaciones personales deben ser los objetivos clave en el manejo del trastorno por déficit de atención e hiperactividad, además de, por supuesto, el alivio de los síntomas (20). En este estudio trataremos de observar las diferencias en todos estos ambientes psicosociales que componen la vida del niño antes y después de la administración del tratamiento.

OBJETIVOS

El objetivo principal del presente trabajo es comprobar la evolución del deterioro social de los niños diagnosticados de Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad en relación con el tratamiento que se les pauta durante los primeros meses, centrándonos en los beneficios obtenidos a raíz del mismo a nivel de la

calidad de vida y del desarrollo psicosocial (en el colegio, en casa, con los deberes, en sus relaciones con amigos, padres y hermanos).

Con este estudio, se pretenden reflejar los cambios percibidos por los padres en cuanto a las dificultades diarias a las que se enfrentan en sus hijos, antes y después de comenzar el tratamiento farmacológico con Metilfenidato. Esto se hará mediante el uso de dos escalas de valoración psicológica del deterioro funcional (WFIRS y GIPD) de las que se hablará con detalle posteriormente. Los padres o tutores de los niños que acepten participar en este estudio deberán rellenar las escalas, en ellas anotarán, objetivamente, los ítems que se les presentan. Las escalas se les entregarán para su realización antes del comienzo del tratamiento y a las ocho semanas de seguimiento del mismo. Los padres valorarán, por tanto, la funcionalidad psicosocial y la calidad de vida del niño. No se valorará la efectividad del fármaco en cuanto al tratamiento de los síntomas nucleares del TDAH.

El trabajo de investigación propuesto pretende ver cambios a corto-medio plazo para poder contribuir en la medida de lo posible a conocer la importancia de la valoración psicológica de los niños con TDAH, según sus padres. Se espera que las conclusiones que se obtengan de la presente investigación sean útiles para aquellos niños que puedan sufrir este trastorno en el futuro, así como para el seguimiento y la tranquilidad de los padres que se enfrentan a un día a día con un hijo afectado de TDAH.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, unicéntrico, antes-después de una serie de casos, donde la población de estudio (n) fueron 14 niños, de edades comprendidas entre 6 y 16 años, diagnosticados de TDAH en el Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC) y que requerían comenzar tratamiento farmacológico con psicoestimulantes (Metilfenidato), con una dosis diaria de, al menos, 0,5mg/Kg.

Fueron evaluados, en dicha población, el deterioro funcional y la calidad de vida en respuesta al tratamiento pautado mediante la administración a los progenitores de dos escalas de valoración psicológica específicas para este trastorno: la Escala de Impresión Global de las Dificultades Percibidas (GIPD) y la Escala de

Clasificación del Deterioro Funcional de Weiss – versión para los padres (WFIRS-P).

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Canarias en el mes de diciembre de 2015. Todos los padres o tutores de los niños que participaron en este estudio proporcionaron su consentimiento informado por escrito previo a la recogida de los datos.

Selección de pacientes

Se incluyeron en el estudio los pacientes de entre 6-16 años de edad, con diagnóstico de Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad según los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales en su quinta edición (DSM-5), que acudieron a la Unidad de Psiquiatría infantil en el Hospital Universitario de Canarias durante el período abarcado entre el 2 de febrero de 2016 y el 10 de marzo de 2016 para comenzar tratamiento.

No se consideraron elegibles aquellos pacientes que ya estuvieran siendo medicados con psicotropos. Del mismo modo, el abandono voluntario del estudio por los padres de los niños fue considerado un criterio de exclusión. El criterio previsto para la retirada de los sujetos del estudio fue el abandono del seguimiento psiquiátrico o del tratamiento por iniciativa del paciente o progenitores. Por otra parte, sí se consideraron elegibles aquellos pacientes con comorbilidades como la Dislexia o el Trastorno Oposicionista Desafiante, debido a su alta prevalencia entre los pacientes con TDAH.

Previo a la introducción de los datos en el estudio, los padres o tutores de los pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión recibieron un consentimiento informado por escrito para la aprobación de su inclusión en el mismo. Se les explicó, además, verbalmente, el objetivo del estudio y el procedimiento para contestar las encuestas, indicándoles que en cualquier momento sus datos podían ser retirados del estudio si así lo deseaban.

Se les hizo entrega de las escalas a los padres/madres/tutores de los pacientes, con un nivel suficiente de habilidades cognitivas e intelectuales para comunicarse con los profesionales, dar su consentimiento ante el estudio y realizar la evaluación de la escala de forma adecuada.

Para la correcta realización del estudio, se ha aplicado en todo momento la ley de protección de datos (Ley

Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre), así como la Ley de Investigación Biomédica 14/2007 de 3 de julio. Los datos recogidos serán analizados de forma confidencial, garantizando la anonimidad de los pacientes y sus padres, y asegurando el respeto a su intimidad.

Recogida de datos y determinaciones

Para evaluar el deterioro funcional y la calidad de vida de cada participante de nuestro estudio utilizamos dos escalas de valoración psicológica (WFIRS-P y GIPD) dirigidas a los padres de los pacientes, por su sencillez y asertividad. Éstas fueron administradas de forma previa al inicio de tratamiento con psicoestimulantes y tras ocho semanas de haberlo pautado. Las escalas se entregaron en papel junto con el consentimiento informado. Los datos recogidos fueron anónimos en todo momento, asignando a cada paciente una letra aleatoria.

Ambas escalas evalúan el impacto del tratamiento farmacológico sobre el desarrollo psicosocial de los menores que lo reciben. En primer lugar, para evaluar la calidad de vida y las dificultades percibidas asociadas al TDAH utilizamos la escala de Impresión Global de Dificultades Percibidas (GIPD) en su versión para padres (GIPD-P) (31).

La GIPD es una escala de 5 ítems mediante la cual se valoran las dificultades percibidas asociadas con el TDAH, de forma global, en diferentes momentos del día: por la mañana, en el colegio, mientras se realizan los deberes, por la noche y en el conjunto del día y la noche. Cada ítem se evalúa mediante una escala tipo Likert de 7 puntos, similar a la forma de evaluación que se hace con las escalas de impresión global (1 = normal o sin ninguna dificultad; 7 = extremadamente difícil/con extrema dificultad). La puntuación total se calcula mediante la suma de los 5 ítems. Si un ítem no ha sido respondido, se considera que la puntuación total es nula. Se evalúan las dificultades percibidas en la semana previa a la cumplimentación de la escala.

La escala tiene consistencia interna y tiene fiabilidad, siendo un instrumento de medida válido como indicador de deterioro funcional y calidad de vida (32). Si bien existen diferentes versiones de la escala, una para padres, otra para el psiquiatra y otra para el niño, en nuestro estudio utilizamos sólo la versión para padres. Cabe destacar que las dificultades relacionadas con el TDAH pueden ser percibidas de manera diferente por parte de los padres que por parte del médico o los propios

pacientes (33).

En segundo lugar, tenemos la Escala de Clasificación del Deterioro Funcional de Weiss (WFIRS), que constituye la única escala hoy en día capaz de medir la alteración funcional evaluando dominios específicos. Por lo tanto, el uso de la escala antes y después del tratamiento permite al clínico determinar no sólo si el TDAH ha mejorado, sino también si las dificultades funcionales del paciente también lo han hecho.

La escala WFIRS-P se compone de 50 preguntas donde se le solicita a un padre/madre/tutor legal que puntúe el deterioro funcional del niño en el último mes. Los ítems o preguntas se agrupan en seis dominios (Familia, Aprendizaje y Escuela, Habilidades Vitales, Concepto Propio del Niño, Actividades Sociales y Actividades Arriesgadas). Se utiliza una escala Likert de 4 puntos, al igual que en la escala explicada anteriormente (0 = nada o nunca, 3 = muy frecuentemente), de tal manera que cualquier ítem con una calificación de 2 o 3 representa un deterioro clínico. La puntuación de la escala puede hacerse utilizando la puntuación total, o mediante la creación de una puntuación media dividiendo la puntuación total/número de ítems de cada dominio, prescindiendo de los valorados como “no es aplicable” (34). Para fines clínicos, a la hora de definir deterioro de acuerdo al DSM-IV, los médicos pueden considerar que cualquier dominio con al menos dos ítems calificados con 2, un ítem calificado con 3 o una puntuación media > 1,5 se considera deterioro. Sin embargo, la relevancia clínica de las diferencias entre el tratamiento activo y la mejoría en la puntuación en WFIRS-P no ha sido establecida aún (35).

En cuanto a los resultados antes-después, un cambio en la puntuación total de 13 se considera una mejora significativa o una mejora de la mitad de una desviación estándar.

La escala WFIRS-P tiene validación psicométrica en varios estudios (36-39) que la respaldan como una medida del deterioro funcional válida en estudios clínicos sobre niños y adolescentes con TDAH. Ésta ha demostrado tener buena consistencia interna (>0.8 Alfa de Cronbach) para cada dominio y para la escala en su conjunto. Además, posee una validez convergente moderada con otros instrumentos de medición (40).

Análisis estadístico de los datos

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables.

El análisis de los valores totales de las escalas efectuadas se obtuvo a través de pruebas tipo t de Student para muestras apareadas. Las variables continuas se han expresado como media aritmética, desviación estándar y mediana. Es considerado como nivel de significación $p < 0,01$.

Se determinaron las puntuaciones adquiridas mediante las escalas GIPD y la WIFRS-P realizadas antes y después del tratamiento, y la diferencia entre ambos momentos, distribuidas en:

Escala GIPD: contempla 5 ítems con una puntuación mínima de 5 puntos y una máxima de 35 puntos. Partiendo de los 30 puntos totales para evaluar porcentajes y diferencias.

Escala WIFRS-P: contempla 50 ítems con una puntuación mínima de 0 puntos y una máxima de 150 puntos. Partiendo de los 150 puntos totales para evaluar porcentajes y diferencias.

Los datos encontrados se analizaron con los programas Excel y el SPSS de análisis estadístico.

RESULTADOS

En el momento de la finalización del estudio, 14 pacientes habían sido valorados, de los cuales 13 pasaron a participar en nuestra investigación, dado que uno de ellos fue excluido tras la decisión de sus padres de abandonar el seguimiento.

De los 13 participantes; 7 fueron mujeres frente a 6 varones, resultando una muestra no superponible a la prevalencia por sexos en la población general (Gráfico 1).

La edad media fue de $9,2 \pm 1,3$ (Tabla 1) abarcando un rango de edad comprendido entre 7 y 12 años, y no de 6 a 16 años como se tenía previsto, ya que en el período de tiempo

A la hora de analizar los resultados, los pacientes fueron identificados por letras (paciente A, paciente B...) para preservar la identidad y confidencialidad del paciente (Ley Orgánica de protección de datos de carácter personal 15/1999).

La tabla 2 resume las características de los pacientes del estudio y la dosis media de tratamiento con el que comienza junto a su forma de liberación. Debemos

Tabla 2: Características de los pacientes

Paciente	Edad	Sexo	Dosis media de Metilfenidato (mg/día)	Presentación Metilfenidato
A	8 años	Mujer	20	Lib 50:50
B	10 años	Varón	10	Lib 50:50
C	10 años	Mujer	20	Lib 50:50
D	12 años	Varón	20	Lib 50:50
E	9 años	Mujer	10	Lib 50:50
F	10 años	Varón	20	Lib 50:50
G	9 años	Varón	10	Lib 50:50
H	8 años	Varón	10	Lib 50:50
I	8 años	Mujer	10	Lib 50:50
J	9 años	Mujer	10	Lib 50:50
K	7 años	Mujer	10	Lib 50:50
L	11 años	Varón	10	Lib 50:50
M	9 años	Mujer	0	

Tabla 3: Estudio Prospectivo - Escala GIPD

	X \pm DS ANTES	X \pm DS DESPUÉS	Me ANTES	Me DESPUÉS	Q1-Q3 ANTES	Q1-Q3 DESPUÉS	p-valor
Puntuación total GIPD	16,54 \pm 7,48	9,69 \pm 3,45	19	10	9-23,50	6,50-12,5	0,000241

X: media aritmética; DS: desviación estándar; Me: mediana; Q1: primer cuartil; Q3: tercer cuartil

Tabla 1: Edad

N	13
Media aritmética (X)	9,23076
Desv. Estándar (DS)	1,36344

del estudio sólo requirieron comenzar con tratamiento farmacológico pacientes en este rango de edad.

puntualizar que la paciente M no recibió tratamiento, sin embargo, se mantuvo en el estudio hasta su conclusión.

Escala GIPD

Evaluamos, en primer lugar, las puntuaciones adquiridas mediante las Escalas GIPD, que fueron analizadas a modo de comparación antes-después de la puntuación total final de cada una de las escalas. Recordemos que, a

mayor puntuación, mayor deterioro funcional observado por los padres/madres/tutores.

La tabla 3 muestra el estudio prospectivo realizado con el programa SPSS de análisis estadístico. Ésta evalúa los resultados obtenidos de las escalas GIPD de cada uno de los pacientes a nivel basal (antes) y tras ocho semanas de tratamiento (después), analizando la media y la desviación estándar, la mediana y los cuartiles.

El proceso de obtención de dichos resultados se describe a continuación:

Tabla 4: Escala GIPD – Puntuaciones totales

Paciente	Dificultades percibidas (previo al tratamiento)	Dificultades percibidas (8 semanas posterior al inicio)	DIFERENCIA
A	23	11	12
B	11	6	5
C	24	15	9
D	20	11	9
E	22	14	8
F	26	14	12
G	7	7	0
H	6	5	1
I	19	10	9
J	15	7	8
K	13	11	2
L	24	10	14
M	5	5	0
X±DS	16,54±7,48	9,69±3,45	6,85±4,79

Analizamos las dificultades percibidas por los padres, representadas en la Escala GIPD en 5 ítems, con una puntuación mínima de 5 puntos y una máxima de 35 puntos. La tabla 4 desglosa los valores finales de las escalas de cada uno de los pacientes en el estado basal, es decir, en la realizada en el momento previo al tratamiento y en la efectuada aproximadamente a las ocho semanas, mostrando la diferencia entre ambas en la última columna. Independientemente de las diferencias, la mayor puntuación de la escala antes del tratamiento pertenece al paciente F, y la mayor puntuación después

del tratamiento pertenece al paciente C.

Partimos de una puntuación media de 16,54 con una desviación estándar de 7,48, que reflejó un leve aumento de las dificultades percibidas por los padres en los momentos previos al comienzo del tratamiento. Este valor se vio disminuido tras el paso de las ocho semanas a 9,69 con una desviación estándar de 3,45, y con una diferencia entre ambas de 6,85 puntos. Esta disminución parece indicar un cambio favorable respecto a las dificultades percibidas y la calidad de vida, sin embargo, al tratarse de un valor diferencial pequeño, debemos realizar un examen estadístico más exhaustivo.

Tabla 5: t de Student - Escala GIPD

	Media (x)	Desviación estándar (DS)	Error estándar de la media	t	p-valor
Punt. total (antes) - Punt. total (después)	6,846	4,793	1,329	5,15	0,000241

Examinando de forma estadística por medio de una prueba t de Student para muestras apareadas (tabla 5), observamos que las dificultades percibidas mostraron una clara tendencia a la mejoría con respecto al período previo, llegando a ser estadísticamente significativo ($p=0.000241$) con un p -valor $< 0,01$.

Analizando los valores de cada paciente de manera individual, se observó cómo en 11 de ellos (pacientes A, B, C, D, E, F, H, I, J, K, L) el valor total disminuyó y en 2 de ellos (G, M) permaneció igual. Por tanto, y pese al reducido número de individuos en nuestra muestra, establecemos que en el 84,62% de los pacientes hay mejoría en las dificultades funcionales de los niños percibidas por los padres a las ocho semanas de tratamiento y el 15,38% de los pacientes permanece igual. En cuanto a los dos pacientes que no obtuvieron mejoría, cabe destacar que ambos obtuvieron puntuaciones muy bajas en el momento del diagnóstico, por lo que era de esperar una disminución mínima o una ausencia de mejoría.

Con estos valores podemos concluir que existen cambios significativos en las dificultades a las que se enfrentan los pacientes según sus padres, que esta mejoría ha sido inducida por el tratamiento diario con Metilfenidato, y que esta escala ha resultado válida como

indicador de calidad de vida e impedimento psicosocial en esta muestra de pacientes.

Escala WFIRS-P

En segundo lugar, evaluamos las puntuaciones adquiridas mediante las Escalas WFIRS-P, que fueron analizadas a modo de comparación antes-después de la puntuación total final de cada una de las escalas. Recordemos que, también en el caso de esta segunda escala, a mayor puntuación, mayor deterioro funcional observado por los padres/madres/tutores.

La tabla 6, con el mismo formato que la tabla 3, muestra los resultados obtenidos con el programa SPSS de análisis estadístico. A continuación, encontramos los resultados obtenidos de las escalas WFIRS-P de cada uno de los pacientes a nivel basal (antes) y tras ocho semanas de tratamiento (después), analizando la media y la desviación estándar, la mediana y los cuartiles. Analizamos las dificultades percibidas por los padres, que se representan en la escala WFIRS-P en 50 ítems, con una puntuación mínima de 0 puntos y una máxima de 150 puntos.

Tabla 6: Estudio Prospectivo - Escala WFIRS-P

	X±DS ANTES	X±DS DESPUÉS	Me ANTES	Me DESPUÉS	Q1-Q3 ANTES	Q1-Q3 DESPUÉS	p-valor
Puntuación total WFIRS-P	45,15±22,89	24,77±14,30	41	25	30- 71,50	10-36	0,000152

La tabla 7 desglosa los valores finales de las escalas de cada uno de los pacientes en el estado basal y en la entrevista clínica a las ocho semanas, mostrando la diferencia entre ambas en la última columna. Independientemente de las diferencias, las mayores puntuaciones de la escala tanto antes como después del tratamiento pertenecen al paciente D.

Partimos de una puntuación media de 45,15 con una desviación estándar de 22,89, que reflejó una intensidad moderada del deterioro funcional de los pacientes en los momentos previos al comienzo del tratamiento. Este valor se vio disminuido tras el tratamiento a 24,77 con una desviación estándar de 14,30, y con una diferencia entre ambas de 20,39 puntos. Esta disminución parece indicar una mejoría importante

Tabla 7: Escala GIPD – Puntuaciones totales

Paciente	Total WFIRS (previo al tratamiento)	Total WFIRS (8 semanas posterior al inicio)	DIFERENCIA
A	76	46	30
B	36	8	28
C	69	38	31
D	81	48	33
E	74	24	50
F	25	19	6
G	43	28	15
H	20	10	10
I	41	28	13
J	35	10	25
K	36	25	11
L	42	34	8
M	9	4	5
X±DS	45,15±22,89	24,77±14,30	20,39±13,53

respecto al desarrollo psicosocial del niño y la calidad de vida.

El estudio estadístico por medio de la t de Student para muestras apareadas (tabla 8), mostró un $p=0,000152$, por tanto, se obtuvo un cambio estadísticamente significativo.

Tabla 8: t de Student - Escala WFIRS-P

	Media (x)	Desviación estándar (DS)	Error estándar de la media	t	p-valor
Punt. total (antes) - Punt. total (después)	20,385	13,531	3,753	5,432	0,000152

En este caso, al analizar los resultados de manera individual entre los 13 pacientes, observamos cómo en todos, sin excepción, el valor total del deterioro funcional disminuyó. De esta forma, nos enfrentamos ante un

porcentaje del 100% que mejoró tras el tratamiento, con una diferencia media de 20,39 puntos, valor que resultó ser muy significativo.

Con estos valores podemos concluir que existe una mejora estadísticamente significativa en el deterioro funcional que sufren los niños con TDAH, que estos cambios han sido inducidos por el tratamiento diario con Metilfenidato y que la escala WFIRS-P constituye un instrumento válido para valorar el deterioro psicosocial y la calidad de vida de los pacientes.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El TDAH es una afectación importante debido a su prevalencia, a su persistencia en la vida adulta y a las consecuencias adversas que se extienden más allá del individuo afecto. Se asocia a costes financieros y sobrecarga emocional que se reflejan en el sistema de salud, los servicios educativos, los cuidadores, las familias y la sociedad en general. Un tratamiento adecuado podría mejorar la calidad de vida de las personas con TDAH, de sus cuidadores y familiares, y al mismo tiempo reduciría su desgaste psicológico, así como la sobrecarga del TDAH para la sociedad.

La presente investigación y el análisis estadístico de los resultados de la Escala GIPD (Impresión Global de Dificultades Percibidas) y la Escala WFIRS (Escala de Clasificación del Deterioro Funcional de Weiss), ha mostrado que existen cambios significativos en los niños diagnosticados de TDAH que comienzan tratamiento con psicoestimulantes (Metilfenidato).

La evaluación de la escala GIPD-P objetivó una tendencia hacia la mejoría en las dificultades funcionales de los niños percibidas por los padres tras el período de tratamiento, que resultó estadísticamente significativa con un p-valor de 0,000241.

Respecto a la puntuación de la escala WFIRS-P, al analizar los resultados observamos cómo el valor total del deterioro funcional disminuyó en todos los pacientes, resultando estadísticamente significativo con un p-valor de 0,000152.

Con estos valores, podemos concluir que existen cambios significativos en el deterioro funcional y la calidad de vida de los pacientes según son percibidos por sus padres, que esta mejoría ha sido inducida por el tratamiento diario con Metilfenidato, y que estas dos escalas han resultado válidas como indicadores de calidad

de vida e impedimento psicosocial en esta muestra de pacientes.

La comparación de los resultados con las variables cualitativas inherentes a los pacientes, como la edad o el sexo, muestra que no existe una diferencia clara que se pueda atribuir a uno u otro. Asimismo, la dosis administrada del Metilfenidato tampoco muestra clara relación con los cambios percibidos.

Los resultados de este estudio son difíciles de generalizar debido a que la estructura de la muestra no incluyó todos los casos de TDAH en la infancia diagnosticados en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario de Canarias, resultando en un tamaño muestral pequeño. Establecer una base de datos podría ser útil para futuros estudios psicométricos que utilicen las escalas WFIRS y GPID.

Respecto a estudios previos que utilizan también estas escalas, este trabajo revela coincidencias con ellos, aunque no debemos dejar de prestar atención a los factores que los diferencian. Se muestra un patrón de resultados muy similar al del estudio de Dittman et al (33), ya que éste mencionaba un porcentaje importante de pacientes con mejoría significativa del deterioro funcional tras el tratamiento farmacológico. No obstante, las comparaciones entre estos estudios no son confiables por completo, puesto que utilizan muestras y métodos de diferentes características y, a menudo, no evalúan el mismo fármaco. En estudios como el de Wehmeier et al (31) o el de Banaschewski et al (38), vemos de igual modo una mejoría estadísticamente significativa gracias al uso de las escalas WFIRS en el primero y la escala GIPD en el segundo, si bien, debemos tener en cuenta las diferencias ya mencionadas que los hacen similares en cuanto a los objetivos, pero no comparables.

La realización de una sola escala posterior a la basal puede haber representado una limitación al estudio, ya que no permite la evaluación de las modificaciones cada cierto tiempo como podría haberse hecho si la escala se hubiera rellenado cada dos semanas y de manera continua hasta un año tras el tratamiento, tal y como se realizó en el estudio Dittman et al (32). En la misma línea, la corta duración de nuestro estudio en comparación con otros (31-33) que han utilizado una de estas dos escalas tras períodos de tiempo más extensos, pudo resultar en diferencias a la hora de analizar a los resultados, sin embargo, otros estudios como el de Hervas et al (39) o

el de Banaschewski et al (38) tuvieron una duración de un máximo de 7 semanas y resultaron, de igual modo, estadísticamente significativos.

Aun así, a pesar de las limitaciones del estudio, se ha obtenido una muestra suficientemente extrapolable a la población general con trastorno por déficit de atención e hiperactividad, con gran implicación por parte de los padres de los pacientes. Por ello, podemos establecer unas conclusiones válidas, que reflejan que, a impresión de los padres que han respondido a las escalas, los beneficios del tratamiento diario con psicoestimulantes a corto plazo en sus hijos se extienden más allá del alivio de los síntomas e impacta positivamente en la función psicosocial diaria de los pacientes, así como en su calidad de vida.

Aunque el TDAH se sigue viendo con escepticismo por la sociedad y permanece con frecuencia bajo la estigmatización de los medios de comunicación, la evidencia científica lo avala como una entidad clínica y biológicamente importante con una elevada prevalencia, que se acompaña con frecuencia de un notable impedimento funcional, así como de comorbilidades (41). Todo ello hace del TDAH un importante problema de salud pública. Los resultados obtenidos en nuestra investigación pueden ayudar a los profesionales de la salud a planear tratamientos farmacológicos para aquellos niños con TDAH que se enfrentan a retos particulares en relación con la calidad de vida y el funcionamiento diario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Quintero Gutiérrez del Álamo F.J., Correas Lauffer J., Quintero Lumbreras F.J., Trastorno por déficit de Atención e Hiperactividad a lo largo de la vida. 2ª ed. Madrid. ERGON. 2006.
2. Gajria K, Kosinski M, Sikirica V, Huss M, Livote E, Reilly K, Dittmann RW, Erder MH. Psychometric validation of the Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent Report Form in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2015; 13(1): 184.
3. American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-V), 5ª Ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014.
4. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *The American Journal of Psychiatry*. 2007; 164: 942-8.
5. Polanczyk G, Salum GA, Sugaya LS, et al. Annual research review: a meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry* 2015; 56(3): 345-65.
6. Barkley RA. The Nature of ADHD. History. En: Barkley RA, editor. *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. A Handbook for diagnosis and treatment*. 3ª ed. London: The Guilford Press; 2006. pp. 3-75.
7. American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV-TR), 4ª Ed. Barcelona: Masson; 2001.
8. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems. - 10th revision, 5th edition, 2016.
9. Criado Álvarez J, Romo B. Variability and tendencies in the consumption of methylphenidate in Spain. An estimation of the prevalence of attention deficit hyperactivity disorder. *Rev Neurol*. 2003; 37(9):806-10.
10. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. The Persistence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder into Young Adulthood as a Function of Reporting Source and Definition of Disorder. *Journal of Abnormal Psychology*. 2002; 111(2): 279-289.
11. Thomas E. Brown. Trastorno por Déficit de Atención (Una mente desenfocada en niños y adultos). Barcelona: Masson; 2006.
12. Ernst, M., A.J. Zametkin, et al. High Midbrain DOPA accumulation in children with attention-deficit Hyperactivity Disorder. *American Journal of Psychiatry*. 1999; 56(8): 1209-1215.
13. Soutullo Esperón C, Díez Suárez A. Manual de diagnóstico y tratamiento del TDAH. Madrid: Editorial Médica Panamericana. 2007.
14. Fernández-Jaén, A., López-Martín, S., Albert, J., Fernández-Mayoralas, D., Fernández-Perrone, A., de La Peña, M., Calleja-Pérez, B., Rodríguez, M., López-Arribas, S. and Muñoz-Jareño, N. Cortical thickness differences in the prefrontal cortex in

- children and adolescents with ADHD in relation to dopamine transporter (DAT1) genotype. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2015; 233(3): 409-17.
15. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes. Fundació Sant Joan de Déu, coordinador. Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat (AIAQS) de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/18.
16. Faraone SV, Mick E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatric Clinics of North America*. 2010; 33: 159-180.
17. Hidalgo Vicario MI, Soutullo Esperón C. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad. En: Muñoz Calvo M, Hidalgo Vicario M, Clemente Pollán J. *Pediatría Extrahospitalaria. Fundamentos clínicos en Atención Primaria*. 4ª ed. Madrid: Ergon; 2008.
18. Thapar A, Cooper M. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *The Lancet*. 2016; 387(10024): 1240-50.
19. Jensen PS, Hinshaw SP, Swanson JM, et al. Findings from the NIMH multimodal treatment study of ADHD (MTA): implications and applications for primary care providers. *J Dev Behav Pediatr*. 2001; 22: 20-73.
20. Banaschewski T, Johnson M, Lecendreux M, Zuddas A, Adeyi B, Hodgkins P, Squires LA, Coghill DR. Health-Related Quality of Life and Functional Outcomes from a Randomized-Withdrawal Study of Long-Term Lisdexamfetamine Dimesylate Treatment in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *CNS Drugs*. 2014; 28: 1191-1203.
21. Bradley C. The behavior of children receiving Bensedrine. *The American Journal of Psychiatry*. 1937; 94: 577-585.
22. Cardo E, Porsdal V, Quail D, Fuentes J, Steer C, Montoya A, Anand E, Escobar R. Fast vs. Slow Switching from Stimulants to Atomoxetine in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2013; 23(4): 252-261.
23. Graham J, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, Dittmann RW, Dopfner M, Hamilton R, Hollis C, Holtmann M, Hulpke-Wette M, Lecendreux M, Rosenthal E, Rothenberger A, Santosh P, Sergeant J, Simonoff E, Sonuga-Barke E, Wong IC, Zuddas A, Steinhausen HC, Taylor E. European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*. 2011; 20: 17-37.
24. Shang CY, Pan YL, Lin HY, Huang LW, Gau SS. An Open-Label, Randomized Trial of Methylphenidate and Atomoxetine Treatment in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2015; 25(7): 566-573.
25. Hawkey E, Nigg JT. Omega-3 fatty acid and ADHD: blood level analysis and meta-analytic extension of supplementation trials. *Clin Psychol Rev*. 2014; 34: 496-505.
26. Grogan K, Bramham J. Demographic, developmental and psychosocial predictors of the development of anxiety in adults with ADHD. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*. 2015; 8(1): 35-44.
27. Gibbs E., Kass A., Eichen D., Fitzsimmons-Craft E., Trockel M. and Wilfley D. Attention-deficit/hyperactivity disorder-specific stimulant misuse, mood, anxiety, and stress in college-age women at high risk for or with eating disorders. *Journal of American College Health*. 2016; 64(4): 300-308.
28. Belendiuk K, Pedersen S, King K, Pelham W, Molina B. Change over time in adolescent and friend alcohol use: Differential associations for youth with and without childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Psychology of Addictive Behaviors*. 2016; 30(1): 29-38.
29. Dittmann RW, Wehmeier PM, Schacht A, Lehmann M, Lehmkuhl G. Self-esteem in adolescent patients with attention-deficit/hyperactivity disorder during open-label atomoxetine treatment: psychometric evaluation of the Rosenberg Self-Esteem Scale and clinical findings. *ADHD Attention Deficit*

- Hyperactive Disorder. 2009; 1:187–200.
30. Hechtman L, Greenfield B. Long-term use of stimulants in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Drugs*. 2003; 5:787–794.
 31. Wehmeier PM, Schacht A, Dittmann RW, Doepfner M. Global impression of perceived difficulties in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: Reliability and validity of a new instrument assessing perceived difficulties from a patient, parent and physician perspective over the day. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2008; 2:10.
 32. Dittmann RW, Banaschewski T, Schacht A, Wehmeier PM. Findings from the observational COMPLY study in children and adolescents with ADHD: core symptoms, ADHD-related difficulties, and patients' emotional expression during psychostimulant or nonstimulant ADHD treatment. *Attention Deficit Hyperactive Disorder*. 2014; 6(4):291–302.
 33. Dittmann RW, Wehmeier PM, Schacht A, Minarzyk A, Lehmann M, Sevecke K and Lehmkuhl G. Atomoxetine treatment and ADHD-related difficulties as assessed by adolescent patients, their parents and physicians. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*. 2009; 3:21.
 34. Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA): Canadian ADHD Practice Guidelines. 3rd Ed. Toronto ON; CADDRA, 2011.
 35. Nagy P, Häge A, Coghill DR, Caballero B, Adeyi B, Anderson CS, Sikirica V, Cardo E. Functional outcomes from a head-to-head, randomized, double-blind trial of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder and an inadequate response to methylphenidate. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2016; 25:141–149.
 36. Weiss MD, Brooks BL, Iverson GL, Lee B, Dickson R, Wasdell M. Reliability and validity of the Weiss functional impairment rating scale. Presented at: AACAP 54th Annual Meeting, Boston, MA, 23–28 October 2007.
 37. Tarakçioğlu MC, Memik NÇ, Olgun NN, Aydemir Ö, Weiss MD. Turkish validity and reliability study of the Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent Report. *Attention Deficit Hyperactive Disorder*. 2015; 7(2):129–39.
 38. Banaschewski T, Soutullo C, Lecendreux M, Johnson M, Zuddas A, Hodgkins P, Adeyi B, Squires LA, Coghill D. Health-Related Quality of Life and Functional Outcomes from a Randomized, Controlled Study of Lisdexamfetamine Dimesylate in Children and Adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *CNS Drugs*. 2013; 27:829–840.
 39. Hervas A, Huss M, Johnson M, McNicholas F, Stralen J, Sreckovic S, Lyneg A, Bloomfieldg R, Sikiricah V, Robertsonh B. Efficacy and safety of extended-release guanfacine hydrochloride in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized, controlled, Phase III trial. *European Neuropsychopharmacology*. 2014; 24(12): 1861–1872.
 40. Epstein J, Weiss M. Assessing treatment outcomes in attention-deficit/hyperactivity disorder: a narrative review. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2012.
 41. Xia W, Shen L, Zhang J. Comorbid anxiety and depression in school-aged children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and self-reported symptoms of ADHD, anxiety, and depression among parents of school-aged children with and without ADHD. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2015; 27(6): 356–367.