

TDAH en adultos:

Factores genéticos, evaluación y tratamiento farmacológico.

Tesis Doctoral presentada por

JOSEP ANTONI RAMOS-QUIROGA

Para obtener el grado de Doctor en Psiquiatría y Psicología Clínica

Directores:

Prof. Miguel Casas Brugué (Universitat Autònoma de Barcelona)

Prof. Bru Cormand Rifà (Universitat de Barcelona)

Programa de Doctorado en Psiquiatría y Psicología Clínica,

Departament de Psiquiatria i Medicina Legal, UAB.

Prof. Miguel Casas Brugué, Catedrático de la UAB.

Prof. Bru Cormand Rifà, Profesor Titular de la UB.

Declaran y confirman que han supervisado la Tesis Doctoral titulada:

TDAH en adultos:

Factores genéticos, evaluación y tratamiento farmacológico.

Firma,

Prof. Miguel Casas Brugué

Prof. Bru Cormand Rifà

Barcelona, 2009

a
r
u
a

Para CAROLINA,

l d
e r
j i
a à
d
r
o

por haber encontrado juntos el tranvía
desde calle melancolía hasta
el barrio de la alegría...

AGRADECIMIENTOS

Los estudios que componen esta tesis han sido realizados con la finalidad de conocer mejor el TDAH en adultos y poder servir en un futuro de ayuda a los pacientes y a sus familias. Por otra parte, sin su participación no hubiera sido posible la realización de los mismos, por lo que les agradezco a todos ellos su colaboración. Gracias a la Fundación ADANA y a TDAH Catalunya.

Si esta tesis se centra en el TDAH en adultos se debe a la capacidad visionaria del Profesor Miguel Casas y a su maestría para generar los medios necesarios para llevarla a cabo. Gracias Miguel por tu confianza, tu apoyo y tus consejos durante los últimos ocho años. Es un privilegio poder trabajar a tu lado.

Para un clínico no es fácil adentrarse en el mundo de la genética molecular, pero con la dirección de Bru Cormand todo ha sido mucho más fácil. Gracias por tu colaboración y por tu rigurosidad. Siempre nos quedará Sanibel Island...

A pesar de que la presentación de esta tesis recae en mi persona, sin el esfuerzo de muchos compañeros, y a la vez amigos, no hubiese sido factible. Gracias a todo el equipo del PIDAA: Rosa, Mariana, Nuria, Gloria, Montse, Israel, Vanesa, Margarita, Marta, Cristina, Xavi i Sergi. Es un orgullo poder trabajar cada día con vosotros.

Gracias a todos mis compañeros del Servei de Psiquiatria por la ayuda prestada durante los últimos meses y haberme facilitado la redacción de la tesis. Gracias Yolanda por tu constante ayuda y a Yemima por los múltiples cambios.

Mis amigos "Slavianos" han sido un punto de apoyo constante. Espero poder contar siempre con vuestra compañía.

Sin mis padres nada hubiese sido posible. Gracias por la educación que he podido recibir de vosotros y por haberme inculcado el amor por el estudio. Gracias a mi hermano Víctor por animarme en todo momento.

Finalmente, en especial a mi esposa Carolina por su compañía y verdadero estímulo de mi vida. Sin ella no habría sido posible la elaboración de esta tesis. Sin sus ánimos, sin su paciencia, sin sus revisiones...sin tantas cosas maravillosas que me has regalado desde aquel 18.05.87 no habría llegado hasta este momento. Ni tampoco nuestros hijos, Alejandro, Laura y Adrià, verdaderas agarraderas a la vida.

¡Triste época la nuestra!
Es más fácil desintegrar un átomo
que un prejuicio

Albert Einstein

La ignorancia genera confianza
más frecuentemente que el conocimiento.
Son los que saben poco, y no los que saben más,
quienes afirman tan positivamente que este
o aquel problema nunca será resuelto por la ciencia.

Charles Darwin

ÍNDICE

ÍNDICE

ÍNDICE	6
ABREVIATURAS.....	9
1. INTRODUCCIÓN	12
1.1. INTRODUCCIÓN HISTÓRICA DEL TDAH EN ADULTOS	13
1.2. EPIDEMIOLOGÍA DEL TDAH EN ADULTOS	20
1.3. CLÍNICA DEL TDAH EN ADULTOS	24
1.3.1. Manifestaciones clínicas	24
1.3.2. Evolución del TDAH con la edad	34
1.3.3. Comorbilidad	38
1.3.4. Impacto funcional del TDAH en adultos	41
1.4. ETIOPATOGENIA DEL TDAH.....	45
1.4.1. Factores ambientales y TDAH.....	46
1.4.2. Fisiopatología del TDAH.....	48
1.4.2.1. Modelos fisiopatológicos del TDAH	48
1.4.2.2. Neuroimagen del TDAH.....	51
1.4.2.3. Neurofisiología del TDAH	54
1.4.3. Bases genéticas del TDAH.....	55
1.4.3.1. Estudios de heredabilidad	55
1.4.3.2. Estudios de asociación	59
1.4.3.3. Estudios de ligamiento genético	62
1.4.3.4. Interacción entre genes y ambiente.....	63
1.4.3.5. Genética del TDAH en adultos	65
1.4.3.6. Genética del sistema serotoninérgico y TDAH	68
1.4.3.7. Genética de los factores neurotróficos y TDAH.....	74
1.5. EVALUACIÓN DEL TDAH EN ADULTOS	78
1.5.1. Instrumentos de evaluación.....	80
1.5.1.1. Historia clínica general	80
1.5.1.2. Evaluación de síntomas del TDAH en la edad adulta.....	81
1.5.1.3. Evaluación retrospectiva del síntomas de TDAH en la infancia	83
1.5.2. Escala ASRS v1.1.....	84

1.6. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TDAH EN ADULTOS	86
1.6.1. Fármacos psicoestimulantes	87
1.6.1.1. <i>Metilfenidato</i>	89
1.6.1.2. <i>Anfetaminas</i>	97
1.6.1.3. <i>Otros estimulantes: bupropion, pemolina y modafinilo</i> ..	100
1.6.1.4. <i>Psicoestimulantes y TDAH con trastornos comórbidos</i> .	101
1.6.1.5. <i>Psicoestimulantes y adherencia al tratamiento</i>	103
1.6.2. Fármacos no psicoestimulantes	103
1.6.2.1. <i>Atomoxetina</i>	104
1.6.2.2. <i>Atomoxetina y TDAH con trastornos comórbidos</i>	108
1.6.2.3. <i>Otros fármacos no psicoestimulantes</i>	109
2. HIPÓTESIS	112
3. OBJETIVOS	114
4. PUBLICACIONES	116
5. DISCUSIÓN	161
5.1. FACTORES GENÉTICOS	162
5.1.1. Sistema serotoninérgico	162
5.1.2. Factores neurotróficos	166
5.2. EVALUACIÓN	169
5.3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	171
6. CONCLUSIONES	176
7. BIBLIOGRAFÍA	178
Anexo: Publicaciones durante el desarrollo del trabajo de tesis doctoral. .	229

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

5-HT	Serotonina
5-HTR2A	Receptor 2A de la serotonina
5-HTT	Transportador de serotonina (también 5-HTTLPR)
ADHD-RS	ADHD rating scale
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADRA2A	Receptor alfa 2A adrenérgico
ASRS	Adult self-report scale
AUC	Área bajo la curva
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
CAADID	Conners adult ADHD diagnostic interview for DSM-IV
CAARS	Conners adult ADHD rating scale
CHRNA4	Receptor nicotínico neuronal (subunidad alfa-4)
CIE	Clasificación internacional de las enfermedades
CNTF	Ciliary neurotrophic factor
COMT	Catecol-O-metiltransferasa
Control_c	Control clínico
CPT	Test de rendimiento continuo
DAT1	Transportador de dopamina
DβH	Dopamina β-hidroxilasa
DDC	Descarboxilasa de aminoácidos aromáticos
DSM	Diagnostic and statistical manual of mental disorders
DRD4	Receptor 4 de la dopamina
ECG	Electrocardiograma
EEG	Electroencefalograma
FDA	Food and drug administration
FE	Funciones ejecutivas
GAF	Global assessment of functioning scale
GRIN1	Subunidad NR1 de los receptores de glutamato del tipo NMDA
GWAS	Genome-wide association studies
IMAGE	International multicentre ADHD genetics
IL6	Interleucina 6
K-SADS	Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children
LI	Liberación inmediata

LCMB	Liberación de capas múltiples bifásicas
LID	Leukemia inhibitory factor
LOD	Logaritmo de probabilidades
MAO	Monamina oxidasa
NCS-R	National comorbidity survey replication
NET1	Transportador de la noradrenalina
NFG	Nerve growth factor
NICE	National institute for health and clinical excellence
NTF3	Neurotrofina 3
NTRK	Neurotrophic tyrosine receptor kinase
OMS	Organización mundial de la salud
OROS	Osmotic-release oral system
OSM	Oncostatina M
PET	Tomografía por emisión de positrones
RMNf	Resonancia magnética nuclear funcional
SCID I/II	Structured clinical interview for DSM axis I and II
SCL-90-R	Symptom checklist-90-revised
SNAP-25	Synaptosome-associated protein of 25 kDa
SNC	Sistema nervioso central
SNPs	Single nucleotide polymorphisms
SPECT	Tomografía computarizada por emisión de fotón único
SR	Liberación sostenida
TDAH	Trastorno por déficit de atención con hiperactividad
TDAH_i	TDAH infantil
TDAH_p	TDAH muestra poblacional
TDAH_r	TDAH en remisión
TDAH_{rp}	TDAH en remisión parcial
TH	Tiroxina hidroxilasa
TPH	Triptófano hidroxilasa
VNTR	Variable number of tandem repeats
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
WAIS-R	Escala de inteligencia de Wechsler para adultos revisada
WURS	Wender Utah rating scale
XR	Liberación prolongada

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. INTRODUCCIÓN HISTÓRICA DEL TDAH EN ADULTOS

La primera referencia científica sobre la existencia de niños con un síndrome clínico basado en inatención, conducta hiperactiva e impulsividad data de comienzos del siglo pasado. Still publicó en 1902 una serie de 43 casos, describiendo los síntomas de lo que actualmente denominamos trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) (Still 1902). Observó que los pacientes mostraban una marcada dificultad en el mantenimiento de la atención y un menor pensamiento reflexivo, con una excesiva actividad motora. En aquel momento, se definió que estos niños sufrían un “defecto del control moral de su conducta”. Una de las primeras publicaciones en lengua española donde se describe este síndrome apareció en 1907. El autor fue Augusto Vidal Parera quien en su “Compendio de Psiquiatría Infantil” detalló los síntomas que presentaban los niños y niñas con TDAH (Vidal Parera 1907).

Otro momento destacado en la historia del TDAH, fue el descubrimiento en 1937 de la utilidad de la bencedrina, un psicoestimulante, en el tratamiento de los síntomas de inatención e hiperactividad en niños (Bradley 1937). Hasta la década de los 60, no hubo un especial interés en el estudio del trastorno en niños (Wilens and Spencer 2000). A partir de esta fecha se incluyó el TDAH dentro de los materiales docentes de la psiquiatría infantil y de adolescentes (Weiss and Hechtman 1993).

Cuando nos adentramos en la historia del TDAH, una de las características más llamativas, son los sucesivos cambios de denominación que el trastorno ha sufrido a lo largo de los años. La epidemia de encefalitis que se produjo en los Estados Unidos de Norteamérica (EE.UU) entre 1917 y 1918 tuvo una gran influencia sobre las primeras denominaciones del TDAH, ya que provocó en los niños que sobrevivieron a la infección cerebral un síndrome denominado “trastorno de conducta postencefálico”, que presentaba unas características clínicas similares al actual TDAH (Barkley 2006a). El término “síndrome de daño cerebral mínimo” fue acuñado por Strauss, para definir a niños que padecían hiperactividad, distractibilidad, impulsividad, perseveración y

defectos cognoscitivos (Strauss and Lehtinen 1947). Así, las primeras denominaciones de “daño cerebral mínimo” o “disfunción cerebral mínima”, de las décadas de los 50 y 60, reflejaban la idea de que los síntomas eran producidos por pequeñas alteraciones cerebrales. En 1957, se introduce el concepto de “trastorno del impulso hiperquinético” para referirse a los niños con TDAH (Denhoff et al. 1957). Estos autores consideraban que las disfunciones cerebrales se localizaban en la zona talámica, produciendo un déficit en la filtración de estímulos en estos pacientes, lo que ocasionaría un exceso de estimulación cerebral (Laufer and Denhoff 1957). Más tarde, Clements y Peters incorporan el término “disfunción cerebral mínima”, con la intención de apartarse de la etiología puramente orgánica (Clements and Peters 1962). Con esta definición pretendían dar a entender que la hiperactividad y toda la sintomatología asociada, dependían de un cierto desorden en el sistema nervioso central, pero que no constituía en sí un daño cerebral. Además, se introdujo la importancia de los factores ambientales en la etiología del trastorno.

Posteriormente, durante los años 60 se cuestionaron las anteriores denominaciones, al no encontrarse en la mayoría de pacientes antecedentes de daño o de lesión cerebral. De esta forma, las referencias en la nomenclatura al “daño o la disfunción cerebral” fueron suprimidas. Se denominó entonces en función de los síntomas clínicos y no haciendo referencia a la posible etiología del trastorno. En esta época se publica una definición más precisa del término hiperactividad (Chess 1960). Posteriormente, la nomenclatura “síndrome hiperquinético de la niñez” aparece en la CIE-9 en el año 1965 y en el DSM-II se recoge la definición formulada por Chess, denominándose el trastorno como “reacción hiperquinética de la infancia” (Barkley 2006a).

En los años 70, los trabajos del grupo de Virginia Douglas muestran que el déficit de atención es un síntoma nuclear del trastorno tanto o más que la hiperactividad (Douglas 1972; Douglas et al. 1976; Sykes et al. 1972; Sykes et al. 1973). En 1980 se publica el DSM-III que sitúa por fin el déficit de atención como el síntoma principal del trastorno en el marco de las clasificaciones internacionales (Ramos-Quiroga et al. 2009). Se adoptó la denominación de “trastorno por déficit de atención, con o sin hiperactividad”. En el DSM-III-R (1987) se vuelve a situar a la hiperactividad como uno de los síntomas centrales y se fija el nombre “trastorno por déficit de atención con hiperactividad” que

se mantiene en la actualidad (Ramos-Quiroga et al. 2009). A partir del DSM-IV (1994) se refleja la existencia de tres subtipos de TDAH (combinado, inatento e hiperactivo-impulsivo) que se mantienen en el DSM-IV TR (2000) (Ramos-Quiroga et al. 2009). En definitiva, estas diferentes denominaciones vienen a definir a un grupo heterogéneo de pacientes, que sufren unos síntomas comunes, como problemas en el mantenimiento de la atención y/o marcada hiperactividad e impulsividad.

Aunque algunos autores como Barkley, consideran que fue el propio Still quien señaló la persistencia del TDAH en la edad adulta, al considerar que se trataba de un trastorno crónico, los primeros artículos sobre el TDAH en adultos no aparecen hasta finales de los años 60 del siglo pasado (Barkley et al. 2008). En un estudio retrospectivo sobre 18 pacientes diagnosticados de hiperactividad con disfunción cerebral mínima entre los años 1937 y 1946, se realizó una nueva evaluación 24 años más tarde para observar la evolución (Menkes et al. 1967). De los once sujetos explorados, se detectó la persistencia de síntomas de hiperactividad en tres de ellos. Además, se observó que el mayor coeficiente intelectual basal era un factor de buen pronóstico (Menkes et al. 1967). Posteriormente se publicó un trabajo donde se describieron en una muestra de adolescentes y adultos jóvenes, síntomas similares a los descritos por Still en niños (Hartcollis 1968). Estos adultos mostraban dificultades en el control de los impulsos, hiperactividad e inestabilidad emocional. Los pacientes presentaban síntomas desde la infancia, evidenciando la cronicidad del TDAH. A pesar de los resultados de estos trabajos, en el DSM-II prevaleció la idea de que el trastorno remitía en la adolescencia (APA 1968). Pero sólo un año más tarde de la publicación del DSM-II, un estudio volvió a observar que el TDAH podía persistir desde la infancia y manifestarse en la edad adulta (Quitkin and Klein 1969). Estos autores observaron que una historia en la infancia de conducta hiperactiva, impulsiva y con falta de atención era un factor de riesgo para presentar en la edad adulta una conducta impulsiva y destructiva, lo que ponía de manifiesto la cronicidad y persistencia del TDAH en la edad adulta (Quitkin and Klein 1969).

En los años 70, se incrementaron las publicaciones centradas en el estudio clínico de adultos con TDAH (Borland and Heckman 1976; Hechtman et al. 1978; Huesy 1974; Mann and Greenspan 1976; Morrison and Minkoff 1975; Pontius 1973; Shelley and

Riester 1972; Wood et al. 1976). Se observaron en adultos los síntomas de hiperactividad, conducta impulsiva y déficit de atención descritos en niños y adolescentes (Pontius 1973; Shelley and Riester 1972). Los síntomas que presentaban estos pacientes adultos, se relacionaron con una disfunción del lóbulo frontal y del caudado, lo que provocaría “incapacidad de construir planes de acción del acto, de esbozar el objetivo de una acción, de mantenerlo en mente durante algún tiempo y de seguir ese objetivo a través de todas las acciones necesarias siguiendo la guía constructiva de esa planificación” (Pontius 1973). De esta manera, ya se empezaron a relacionar las alteraciones en las funciones ejecutivas, como la memoria de trabajo, con el TDAH. Por otra parte, se observó una normalización del EEG a partir de la adolescencia en los adultos con hiperactividad (Hechtman et al. 1978). También en esta década, aparecieron las primeras publicaciones sobre el tratamiento farmacológico de la disfunción cerebral mínima en adultos (Huessy 1974; Mann and Greenspan 1976; Packer 1978; Rybak 1977; Wood et al. 1976). Tanto la imipramina, como los estimulantes, se postularon útiles en el abordaje del trastorno. A pesar de los diferentes estudios publicados en los años setenta, todavía prevalecía la opinión de que el TDAH remitía en la adolescencia (McGough and Barkley 2004).

Sin duda los trabajos del grupo de Wender en la Universidad de Utah fueron los más relevantes en los años setenta y con mayor influencia en el futuro. Wender et al. describieron las características clínicas de los adultos con disfunción cerebral mínima y la eficacia de tratamientos farmacológicos para adultos (Wood et al. 1976). Estos autores consideraban que los criterios diagnósticos del DSM-II no eran apropiados, desde un punto de vista evolutivo, para el diagnóstico del TDAH en adultos. Basados en sus trabajos desarrollaron los conocidos criterios de Utah (Tabla 1), así como un método para la evaluación de adultos con TDAH, en el que se precisaba entrevistar al paciente y a un informante (preferiblemente uno de los padres) para obtener información, de forma retrospectiva, sobre los síntomas del TDAH en la infancia. En la actualidad, sigue siendo una práctica común registrar síntomas, tanto de la infancia como de la edad adulta, a partir de un informante que conozca bien al paciente. Sin embargo, los criterios de Utah no han tenido tanta fortuna y, actualmente, han quedado relegados por los criterios DSM (McGough and Barkley 2004). Respecto a las publicaciones sobre tratamiento farmacológico del TDAH en adultos, el trabajo más

relevante también fue el de Wood et al., ya que mediante un estudio doble ciego y controlado con placebo, evaluaron la respuesta a metilfenidato en 11 de los 15 adultos reclutados con disfunción cerebral mínima, observando una respuesta favorable a metilfenidato (Wood et al. 1976).

Tabla 1. Criterios de Utah para adultos

Características en la infancia	
	Historia infantil consistente con un TDAH en la infancia. Se recomienda obtener información a través de los padres o hermanos mayores.
Características en la edad adulta	
A.	Presencia en la edad adulta de las características 1 y 2 (obtenidas mediante la exploración con el paciente o los datos aportados por otros observadores), conjuntamente con dos de las otras cinco características (3-7). <ol style="list-style-type: none"> 1. Hiperactividad motora persistente. 2. Falta de atención. 3. Labilidad emocional. 4. Irritabilidad y mal carácter. 5. Mala tolerancia al estrés. 6. Desorganización. 7. Impulsividad.
B.	Ausencia de un Trastorno antisocial de la personalidad y de un Trastorno afectivo mayor.
C.	Ausencia de signos y síntomas de Esquizofrenia y de un Trastorno esquizoafectivo.
D.	Ausencia de un trastorno límite de la personalidad y de un trastorno esquizotípico o rasgos de esos trastornos.
E.	Características asociadas: inestabilidad matrimonial, resultados académicos y profesionales por debajo de las posibilidades esperadas en base a la inteligencia y la educación recibida, abuso de alcohol o de drogas, respuesta atípica a mediaciones psicoactivas, antecedentes familiares de TDAH en la infancia, alcoholismo, abuso de drogas, personalidad antisocial y síndrome de Briquet.
F.	Cuestionario de temperamento infantil: como el Conners Abbreviated Rating Scale, aunque no es estrictamente necesario para el diagnóstico, una puntuación de 12 o más por parte de los padres es útil para el diagnóstico y puede ser predictivo para la respuesta al tratamiento.

En la década siguiente, aparecen las publicaciones del grupo de psiquiatría infantil de Montreal que evidencian de nuevo la continuidad del TDAH desde la infancia hasta la edad adulta (Weiss et al. 1985). Curiosamente, fueron los psiquiatras especializados en la infancia y la juventud los que primero alertaron a los psiquiatras de adultos respecto a que el TDAH tenía una evolución crónica y que podía afectar también la vida adulta.

Estos médicos, que visitaban con frecuencia a los pacientes más allá de los veinte años, pudieron observar cómo persistía el TDAH (Weiss et al. 1999). Además, dado que la entrevista con los padres juega un papel muy importante en la exploración de los síntomas infantiles, aquéllos, al ser entrevistados, se veían reflejados en sus hijos con TDAH, explicando al psiquiatra que sufrían los mismos problemas que ellos (Ramos-Quiroga et al. 2009). En la muestra canadiense, el 66% de los pacientes presentaba en la edad adulta uno o más síntomas desadaptativos del trastorno iniciado en la infancia. Aunque no presentaran todos los criterios diagnósticos, continuaban manifestando problemas en su funcionamiento diario (Weiss et al. 1985). También observaron que los adultos con hiperactividad mostraban una baja autoestima y dificultades en las habilidades sociales (Hechtman et al. 1980). Otro aspecto de especial relevancia que estudió este grupo, fue la descripción de factores pronósticos en la evolución del TDAH hasta la edad adulta relacionados con la situación basal en la infancia, como la inteligencia, el nivel socioeconómico, la presencia de trastornos del aprendizaje y de conducta o aspectos relacionados con la familia, como la presencia de trastornos mentales en uno de los padres, la dinámica familiar y padres con problemas legales (Hechtman et al. 1984).

El gran incremento de los conocimientos del TDAH en adultos se va a producir a lo largo de los años noventa. Existen diversas posibles explicaciones a este fenómeno. La primera, es la aparición, en el año 1990 en el *New England Journal of Medicine*, de un estudio que puso de manifiesto mediante tomografía por emisión de positrones, (PET), que los adultos estudiados con TDAH, presentaban diferencias en el metabolismo cerebral de glucosa en el córtex premotor y prefrontal respecto a los adultos sin TDAH (Zametkin et al. 1990). Este estudio permitió validar con una prueba de neuroimagen el diagnóstico del TDAH en la edad adulta y el trasfondo neurobiológico del trastorno. Demostró que los mismos síntomas que se producen en la infancia pueden afectar también a los adultos y que existe en su base una disfunción biológica.

La segunda explicación, tiene su origen en los estudios que se realizaron en la Universidad de Harvard por el grupo del Prof. Biederman. De ellos es el estudio de neuroimagen citado anteriormente y otros múltiples trabajos que estudiaron la evolución de los síntomas en la edad adulta, las repercusiones sociales, la eficacia de

los tratamientos y las bases biológicas del TDAH en adultos (Biederman 1998; Biederman et al. 1993a; Biederman et al. 1996; Biederman et al. 1992; Biederman et al. 1990a; Biederman et al. 1990b; Biederman et al. 1994; Biederman et al. 1993b; Biederman et al. 1995c; Biederman et al. 1999; Biederman et al. 1998b; Spencer et al. 1996; Spencer et al. 1998; Spencer et al. 1995; Wilens et al. 1999a; Wilens et al. 1995b). Por último, la publicación de un libro de divulgación en EE.UU, sobre adultos con TDAH, “*TDA: controlando la hiperactividad*” de los doctores Hallowell y Ratey popularizó a nivel social este diagnóstico. El libro se convirtió en un éxito de ventas (Hallowell and Ratey 1994).

Mientras todo esto sucedía en EE.UU, en Europa también se iniciaron los primeros programas de atención especializada en el tratamiento de adultos con TDAH en los años noventa. Uno de los primeros fue el programa estatal desarrollado en Noruega. El parlamento aprobó la creación de un programa nacional para diagnosticar y tratar a los adultos con TDAH. Se crearon tres unidades especializadas en las principales ciudades, de forma que se cubría todo el territorio. En estos centros se diagnosticaba el TDAH y se sugería un plan de tratamiento. Posteriormente, se derivaban a los otros recursos sanitarios de la comunidad para hacer el seguimiento con el del tratamiento recomendado y cada cierto tiempo se hacía una valoración de la evolución en uno de los tres centros especializados. En la actualidad, se ha suprimido este programa, ya que se asume que en cualquier centro sanitario de salud mental se puede realizar el diagnóstico y el tratamiento correcto del TDAH en adultos (Ramos-Quiroga et al. 2009).

Durante los años noventa se produjo en Holanda un rápido incremento de los conocimientos del TDAH en adultos gracias a la tarea desarrollada por la psiquiatra Sandra Kooij, de forma que se creó una red nacional de especialistas en el trastorno (Kooij 2006). En Alemania sucedió algo similar, existiendo diferentes profesionales interesados en el TDAH de los adultos, que aportaron con sus investigaciones nuevos conocimientos en el área de la neuroimagen (Krause et al. 1998; Krause et al. 1999). En España se desarrolló en el año 2002 el Programa Integral de Déficit de Atención en Adultos en el Hospital Universitari Vall d’Hebron, en Barcelona. Fue el primer centro sanitario en España que creó un programa especializado en el diagnóstico y tratamiento del TDAH en adultos. Todas estas iniciativas llevaron a la creación, en el

año 2003, de la European Adult ADHD Network, donde participan más de 40 psiquiatras especialistas en el TDAH en adultos de 18 países europeos, Líbano e Israel (www.adult-adhd.net). Posteriormente, se han creado otros consorcios de investigación europeos y transcontinentales centrados en el estudio del TDAH en adultos, tanto en aspectos genéticos (International Multicentre Persistent ADHD CollaboraTion, IMpACT) (Ribasés et al. in press), como clínicos (International Collaboration on ADHD and Substance Abuse, ICASA) (www.trimbos.nl).

1.2. EPIDEMIOLOGÍA DEL TDAH EN ADULTOS

Existen numerosos estudios internacionales sobre la prevalencia del TDAH en niños y adolescentes que han evidenciado que es uno de los trastornos psiquiátricos de inicio en la infancia más frecuentes (Pineda et al. 1999). Los resultados de los estudios epidemiológicos han mostrado una amplia heterogeneidad, observándose un rango de prevalencia desde el 1% hasta el 20% entre niños en edad escolar (Faraone et al. 2003). Por este motivo se ha realizado una estimación de la prevalencia mundial del TDAH en la infancia mediante una revisión sistemática y un posterior metaanálisis (Polanczyk et al. 2007). En este trabajo se incluyeron 102 publicaciones, basadas en criterios DSM o CIE, en las que se habían evaluado un total de 171.756 sujetos de muestras comunitarias o escolares con una edad no superior a 18 años. Se observó una prevalencia mundial común del 5,29%. Por otra parte, no se encontraron diferencias entre la prevalencia en Europa y en EE.UU. Los autores concluyeron que el amplio rango detectado en los estudios internacionales es debido a diferencias en la metodología y no a la localización geográfica.

En población adulta se dispone de menos datos epidemiológicos, pero a partir de la publicación en 2005 de los resultados del Nacional Comorbidity Survey Replication (NCS-R) se estima que el 4,4% de la población general adulta cumple criterios en la actualidad de TDAH (Kessler et al. 2005c). El NCS-R también estimó la prevalencia del TDAH a lo largo de la vida, observándose que el 8,1% de los sujetos cumplían criterios de TDAH. La muestra inicial del estudio incluyó un total de 9.282 adultos de población general norteamericana, de los que se seleccionaron a personas entre 18 y 44 años

para realizar un cribaje del TDAH (3.199 sujetos) mediante la Adult Self-Report Scale (ASRS). Finalmente se aleatorizaron 154 individuos en función del resultado en el cribaje, realizándose una estimación de la prevalencia del TDAH en la muestra total a partir de estas últimas evaluaciones clínicas. Los resultados del NCS-R son homogéneos con el 3,4% obtenido en el estudio promovido por la OMS (Fayyad et al. 2007). En este último participaron un total de 11.422 sujetos de la población general de diferentes países (Alemania, Bélgica, Colombia, España, EE.UU, Francia, Italia, Líbano y Méjico), con edades entre los 18 y 44 años. El rango de prevalencia del trastorno fue entre el 1,2-7,3%, pero es interesante observar que la prevalencia media en los países más desarrollados económicamente fue del 4,2%, un resultado muy similar al del NCS-R. En otro estudio con una muestra de 7.075 trabajadores (asalariados o autónomos), se estimó la prevalencia del TDAH en un 3,5% (de Graaf et al. 2008). En este trabajo, la frecuencia del trastorno fue mayor entre los hombres y los asalariados que entre las mujeres y los profesionales, respectivamente.

Previamente a la publicación de estos tres grandes estudios epidemiológicos, se disponía de cifras de prevalencia, obtenidas a partir de otras estrategias de investigación, con mayores limitaciones metodológicas, pero con resultados muy cercanos a los del NCS-R o el estudio de la OMS. La prevalencia del TDAH en adultos fue estimada teniendo en cuenta dos datos, la frecuencia del trastorno en la infancia y la tasa de persistencia del mismo en la adultez. Así, se consideró que si un 5-8% de niños en edad escolar tenía TDAH y que el trastorno persistía en al menos un 66% de los sujetos en la edad adulta, la prevalencia en esta etapa de la vida sería entorno al 3,3-5,3% (Barkley et al. 2002a). Pero esta estrategia de cálculo también llevó a considerar de forma errónea que el TDAH en adultos era un trastorno testimonial, con una baja frecuencia en la población general (Hill and Schoener 1996). Los autores de este trabajo describieron que el trastorno tenía una prevalencia menor del 0,002% en adultos mayores de 30 años. Hill y Schoener no consideraron en su estudio la característica evolutiva del trastorno ni el posible sesgo en la detección de síntomas en función de la fuente de información (Barkley 2006a).

A finales de los años 90, se publicaron diferentes estudios epidemiológicos a partir de muestras de adultos procedentes de población general, pero de tamaño mucho más

reducido que los dos primeros estudios explicados. En un trabajo se reclutaron 720 adultos que acudieron a renovar el permiso de conducir, con edades comprendidas entre los 18 y 84 años, obteniendo una prevalencia del TDAH del 4,7% según los criterios DSM-IV (Murphy and Barkley 1996b). Los estudios realizados con muestras de estudiantes adultos mostraron cifras entre el 2,5% y 4%, en función de la metodología empleada (DuPaul et al. 2001; Heiligenstein et al. 1998; Weyandt et al. 1995). El primer estudio europeo fue realizado en Holanda, donde se evaluó en una muestra de 1.813 adultos de la población general la presencia del TDAH (Kooij et al. 2005). Los autores consideraron dos puntos de corte para calcular la prevalencia del TDAH. El primero fue la presencia de 6 o más síntomas de inatención o hiperactividad-impulsividad y el segundo, la presencia de 4 o más síntomas, obteniéndose una prevalencia entre el 1,0 y el 2,5%, respectivamente. Ambos puntos de corte se asociaron a una mayor disfunción psicosocial. Recientemente, se ha publicado un metaanálisis sobre estudios de prevalencia del TDAH en adultos, obteniéndose una media del 2,5% en población general (Simon et al. 2009). Los autores del estudio concluyeron que esta prevalencia es excesivamente conservadora ya que los criterios DSM-IV tienden a infraestimar el diagnóstico en adultos. En la Tabla 2 se muestran los resultados de los estudios epidemiológicos realizados en población no clínica.

Tabla 2. Estudios de prevalencia del TDAH en adultos

Autor	Tamaño muestra	Población	Prevalencia	Criterios TDAH
Weyandt et al. 1995	770	Estudiantes	2,5%	DSM-III-R
Murphy and Barkey 1996	720	Conductores	4,7%	DSM-IV
Heiligenstein et al. 1998	448	Estudiantes	4,0%	DSM-IV
DuPaul et al. 2001	799	Estudiantes	2,9-3,9% ¹	DSM-IV
Kessler et al. 2005	3.199	Población general	4,4%	DSM-IV
Kooij et al. 2005	1.813	Población general	1,0-2,5%	DSM-IV
Faraone and Biederman 2006	966	Población general	2,9%	DSM-IV
Fayyad et al. 2007	11.422 ²	Población general	3,4%	DSM-IV
de Graaf et al. 2008	7.075	Trabajadores	3,5%	DSM-IV

¹2,9% en varones y 3,9% en mujeres

²En este estudio se incluyen también los sujetos de Kessler et al. 2005

Respecto a la distribución por sexos, el TDAH en adultos es más frecuente en varones que en mujeres, pero con una proporción mucho menor a la descrita en la infancia. En adultos se ha observado que la proporción varones-mujeres es de hasta 1,6 (de Graaf et al. 2008; Fayyad et al. 2007; Kessler et al. 2006), mientras que en niños varía entre

3:1 y 9:1 (Staller and Faraone 2006). En muestras poblacionales infantiles, no clínicas, se ha estimado mediante un metaanálisis que la prevalencia es 2,45 veces mayor en niños que en niñas (Polanczyk et al. 2007).

La influencia de las características étnicas y socioeconómicas en la prevalencia del TDAH en adultos ha sido mucho menos estudiada (Polanczyk and Rohde 2007). Se ha asociado una menor formación académica en los pacientes con TDAH comparados con los sujetos sin TDAH en el estudio de la OMS (Fayyad et al. 2007) y en el NCS-R se observó que la frecuencia del trastorno es mayor en los participantes blancos no hispanos que en hispanos o afroamericanos (Kessler et al. 2006).

La prevalencia del TDAH en adultos es significativamente superior en muestras clínicas respecto a los resultados obtenidos en los estudios en población general. En pacientes que consultan de forma ambulatoria por otros problemas psiquiátricos diferentes al TDAH, excluyendo los pacientes con patología psicótica, se ha observado una frecuencia del 16,8% (Almeida Montes et al. 2007). Otros autores han descrito que el 12% de los pacientes adultos que se visitan por un trastorno depresivo mayor presentan de forma comórbida un TDAH (Alpert et al. 1996). Cuando el motivo de consulta principal es un trastorno por consumo de sustancias, la prevalencia del TDAH se sitúa entre el 15 y el 20% (Wilens 2004). La frecuencia varía dependiendo de la sustancia objeto de abuso o dependencia. Así, entre los pacientes con problemas por el consumo de alcohol se han observado cifras entorno a un 35-71%, en el caso de la cocaína un 10-35%, y en pacientes en tratamiento en programas de mantenimiento con metadona un 17% (Wilens 2007).

En pacientes adultos con trastorno bipolar se ha observado una prevalencia del TDAH en la edad adulta entre el 5,9 y 16,3% (Nierenberg et al. 2005; Tamam et al. 2008; Winokur et al. 1993). En mujeres con trastorno límite de la personalidad se ha encontrado una prevalencia en la edad adulta del 16,1% de TDAH subtipo combinado (se excluyeron de la evaluación el subtipo inatento y el hiperactivo-impulsivo), observándose una mayor gravedad clínica del trastorno de la personalidad en las pacientes con TDAH comórbido (Philipsen et al. 2008).

Existen además estudios que indican que el TDAH podría incrementar el riesgo de delincuencia. De esta forma, en muestras de reclusos penitenciarios, la prevalencia del TDAH es muy superior a la referida en población general. En adultos jóvenes con conductas antisociales se ha descrito una prevalencia del TDAH de hasta el 72% (Vermeiren 2003). Un estudio realizado en EE.UU sobre una muestra de 100 presidiarios halló que el 25% de los sujetos presentaban TDAH (Eyestone and Howell 1994). En otro trabajo realizado en el medio penitenciario, pero en este caso en Alemania y con una muestra compuesta por 129 varones jóvenes encarcelados (edad media/DE: 19,2 ± 2.0) y 54 controles sanos, la prevalencia del TDAH fue del 45% (Rosler et al. 2004).

1.3. CLÍNICA DEL TDAH EN ADULTOS

1.3.1. Manifestaciones clínicas

La sintomatología principal del TDAH es un patrón persistente desde la infancia de excesiva inatención, hiperactividad e impulsividad, que generan al individuo dificultades de adaptación al medio. Una de las propiedades clínicas más características del TDAH es precisamente el inicio durante la infancia de los síntomas. Por este motivo, en el DSM-IV-TR el TDAH está incluido en el capítulo de “Trastornos de inicio en la infancia, la niñez o la adolescencia” y en la Décima Revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10), también se incluye en el apartado de “Trastornos del comportamiento y de las emociones de comienzo habitual en la infancia y adolescencia” bajo el nombre de trastornos hiperkinéticos (APA 2002; WHO 1993). Los artículos presentados en este trabajo de tesis doctoral han seguido los criterios DSM-IV-TR por ser los más utilizados en las publicaciones internacionales. Como se puede observar en la Tabla 3 existen 5 criterios (A-E) que se deben cumplir para realizar un diagnóstico de TDAH (APA 2002).

Tabla 3. Criterios DSM-IV para el TDAH

A. Existen 1 ó 2:
1. Seis (o más) de los siguientes síntomas de desatención han persistido por lo menos durante 6 meses con una intensidad que es desadaptativa e incoherente en relación con el nivel de desarrollo:
<p>Desatención</p> <ul style="list-style-type: none"> (a) a menudo no presta atención suficiente a los detalles o incurre en errores por descuido en las tareas escolares, en el trabajo o en otras actividades (b) a menudo tiene dificultades para mantener la atención en tareas o en actividades lúdicas (c) a menudo parece no escuchar cuando se le habla directamente (d) a menudo no sigue instrucciones y no finaliza tareas escolares, encargos, u obligaciones en el centro de trabajo (no se debe a comportamiento negativista o a incapacidad para comprender instrucciones) (e) a menudo tiene dificultades para organizar tareas y actividades (f) a menudo evita, le disgusta o es renuente en cuanto a dedicarse a tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido (como trabajos escolares o domésticos) (g) a menudo extravía objetos necesarios para tareas o actividades (p. ej. juguetes, ejercicios escolares, lápices, libros o herramientas) (h) a menudo se distrae fácilmente por estímulos irrelevantes (i) a menudo es descuidado en las actividades diarias
2. Seis (o más) de los siguientes síntomas de hiperactividad-impulsividad han persistido por lo menos durante 6 meses con una intensidad que es desadaptativa e incoherente en relación con el nivel de desarrollo
<p>Hiperactividad</p> <ul style="list-style-type: none"> (a) a menudo mueve en exceso manos o pies, o se remueve en su asiento (b) a menudo abandona su asiento en la clase o en otras situaciones en que se espera que permanezca sentado (c) a menudo corre o salta excesivamente en situaciones en que es inapropiado hacerlo (en adolescentes o adultos puede limitarse a sentimientos subjetivos de inquietud) (d) a menudo tiene dificultades para jugar o dedicarse tranquilamente a actividades de ocio (e) a menudo "está en marcha" o suele actuar como si tuviera un motor (f) a menudo habla en exceso <p>Impulsividad</p> <ul style="list-style-type: none"> (g) a menudo precipita respuestas antes de haber sido completadas las preguntas (h) a menudo tiene dificultades para guardar turno (i) a menudo interrumpe o se inmiscuye en las actividades de otros (p. ej. se entromete en conversaciones o juegos)
B. Algunos síntomas de hiperactividad-impulsividad o desatención que causaban alteraciones estaban presentes antes de los 7 años de edad.
C. Algunas alteraciones provocadas por los síntomas se presentan en dos o más ambientes (p. ej., en la escuela [o en el trabajo] y en casa).
D. Deben existir pruebas claras de un deterioro clínicamente significativo de la actividad social, académica o laboral.
E. Los síntomas no aparecen exclusivamente en el transcurso de un trastorno generalizado del desarrollo, esquizofrenia u otro trastorno psicótico, y no se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental (p. ej., trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, trastorno disociativo o un trastorno de la personalidad).

El primer criterio (A) hace referencia a los síntomas que caracterizan al trastorno. Se requieren un mínimo de seis síntomas, bien de inatención o bien de hiperactividad/impulsividad, de los nueve que se describen. Estos síntomas tienen que estar presentes de forma persistente (más de seis meses) y con una intensidad que conlleven a que sean desadaptativos. Respecto a la inatención, el primer criterio (A) es exigente para evitar los posibles falsos positivos, diferenciando así entre la inatención clínicamente significativa y la normal en función del desarrollo. Los adultos con TDAH que presentan problemas de atención, frecuentemente refieren perder objetos, ser olvidadizos, cometer errores en la realización de tareas, no planificar sus actividades, distracciones con frecuencia, problemas para mantener la atención en tareas que requieren concentración, postergar tareas y tener dificultades en concluir las (Wilens and Dodson 2004). Los síntomas de hiperactividad descritos en el DSM-IV-TR deben considerarse como clínicamente significativos cuando claramente son excesivos en comparación con la actividad de individuos del mismo nivel de desarrollo o cuando persistan más allá de la edad esperable (APA 2002). En los adultos es el conjunto de síntomas que muestra una mayor diferencia respecto a los niños (Ramos-Quiroga et al. 2006a). En la edad adulta no se observa generalmente que la persona se suba a sillas, mesas o que tenga una energía inagotable y que corra en un lugar en el que se debería estar quieto. La hiperactividad en esta edad es más interna, sintiendo el paciente una inquietud subjetiva interior, la sensación de un motor que no cesa, que le causa dificultades para relajarse (Ramos-Quiroga et al. 2009). Pero al igual que en la infancia, mueven las piernas o juegan con las manos cuando están sentados, toleran mal tener que estar en reposo sin moverse durante periodos de tiempo largos, muestran una tendencia a la verborrea y a hablar con voz muy alta (Wilens and Dodson 2004). La impulsividad se refleja clínicamente como problemas de autocontrol, no pensar antes de actuar. La persona tiene una tendencia a reaccionar con demasiada rapidez, sin tener presente las normas sociales y las consecuencias de sus acciones, lo que les hace más propensos a correr riesgos excesivos (Barkley 2006a). De esta forma, tienen problemas para esperar su turno o responden preguntas de forma precipitada cortando la palabra a los demás (Faraone et al. 2004b). Por otra parte, los adultos con TDAH presentan con frecuencia otros síntomas que no quedan reflejados en el criterio A del DSM-IV-TR, como una baja motivación, insomnio, problemas con el manejo del tiempo o inestabilidad del humor (Davidson 2008; Kooij 2006; Skirrow et al. 2009). En una

revisión reciente, se sugiere que la inestabilidad del humor muestra una interconexión con los síntomas principales del TDAH y que podría conceptualizarse mejor formando parte de éstos (Skirrow et al. 2009).

Al conceptualizarse como un trastorno de inicio en la infancia se requiere que algunos de los síntomas presentes en la actualidad se hayan iniciado en la infancia (criterio B). Se indica de forma explícita una edad de inicio anterior a los 7 años (APA 2002). Aunque no es imprescindible que todos los síntomas se inicien desde la infancia, sí se requiere que algunos de ellos estén presentes. El inicio en la infancia de los síntomas del TDAH es una característica clínica útil para el diagnóstico diferencial con otros trastornos psiquiátricos de adultos que tienen un origen más tardío (Ramos-Quiroga and Casas Brugué 2009). Por otra parte, la exigencia de una edad límite tan precisa (siete años) para el diagnóstico ha recibido diferentes críticas. De hecho, según los estudios de campo del DSM-IV, no existe una evidencia empírica de que la edad de siete años tenga utilidad diagnóstica (Applegate et al. 1997). Además, es el único trastorno de inicio en la infancia en el que se requiere una edad explícita de comienzo de los síntomas (Barkley et al. 2008). En el mismo sentido, se ha comprobado la validez diagnóstica del TDAH con un inicio posterior a los siete años (Biederman et al. 2006b; Faraone et al. 2006a; Faraone et al. 2006c; Faraone et al. 2009; Faraone et al. 2007b; Hesslinger et al. 2003; Karam et al. 2009; Reinhardt et al. 2007). Por estos motivos, algunos autores han propuesto que este criterio debería redefinirse para incluir un periodo más amplio de la adolescencia (12-14 años) (Barkley and Biederman 1997).

El tercer criterio diagnóstico (C) hace referencia a la generalización de los síntomas. De forma que se manifestarán en diferentes ambientes, dando la noción de no ser una clínica atribuible a una situación ambiental concreta y puntual (APA 2002). Con este criterio también se intenta reducir la posibilidad de falsos positivos. Sin embargo, es necesario equilibrar este criterio teniendo en cuenta que la intensidad de los síntomas puede variar en función de la actividad que desarrolla el individuo. En ocasiones se aprecia un incremento de la gravedad de los síntomas al llegar a la edad adulta, por tener las personas un mayor volumen de responsabilidades y tener con frecuencia que manejarse en situaciones no tan estructuradas como en la infancia (Barkley et al. 2008).

El cuarto criterio (D) determina la necesidad de que los síntomas generen una disfunción en las actividades diarias del individuo (social, académica o laboral). En la infancia puede parecer más evidente la interferencia que supone en el ámbito escolar presentar síntomas de inatención o hiperactividad, ya que las calificaciones académicas y los informes escolares registrarán resultados negativos. En adultos se requiere también que aquellos síntomas que estén presentes, impliquen mayor dificultad en la realización del trabajo, o las relaciones familiares o sociales de la persona que los padece (APA 2002). No obstante, algunos adultos adaptan su ambiente a los síntomas de TDAH, lo que puede significar en muchas ocasiones una pérdida de posibilidades tanto laborales como académicas, lo que también implica en el fondo una disfunción (Antshel et al. 2008) .

Finalmente, el criterio (E) marca la necesidad de que los síntomas del paciente no se expliquen mejor por la presencia de otros trastornos psiquiátricos o excluye el diagnóstico, si los síntomas se producen exclusivamente ante trastornos psicóticos o trastornos generalizados del desarrollo (APA 2002).

El DSM-IV-TR define diferentes subtipos de TDAH, que por orden de mayor a menor frecuencia en adultos son: combinado, inatento e hiperactivo-impulsivo (Wilens et al. 2004). El subtipo combinado presenta seis o más síntomas de inatención e hiperactividad/impulsividad; el inatento debe cumplir seis o más síntomas únicamente del criterio de inatención y el hiperactivo/impulsivo, debe presentar seis o más síntomas del criterio de hiperactividad/impulsividad (APA 2002). También se permite el diagnóstico de TDAH no especificado, cuando no se cumple uno de los cinco (A-E) criterios diagnósticos exigidos (APA 2002). El DSM-IV-TR recoge la posibilidad de presentar en la edad adulta un TDAH subtipo residual, cuando un paciente con TDAH desde la infancia, no cumplen en la edad adulta con el criterio de presentar 6 o más síntomas de inatención y/o hiperactividad-impulsividad, pero los síntomas que exhibe causan un malestar significativo (APA 2002).

La definición del TDAH puede variar en el futuro DSM-V, por lo que respecta a los adolescentes y adultos, introduciéndose cambios en la edad de inicio, en el umbral de síntomas necesario para el diagnóstico, así como, en el peso específico de la inatención respecto a la hiperactividad en pacientes adultos (Barkley 2009). Algunos autores han propuesto una lista de nueve criterios específicos del TDAH para adultos, con la finalidad de aportar datos empíricos en la definición del TDAH en esta etapa de la vida en el próximo DSM-V, que se espera aparezca en el año 2012 (Barkley 2009).

Los criterios diagnósticos de la CIE-10 para los trastornos hiperkinéticos (Tabla 4) desde un punto de vista clínico son muy similares a los del DSM-IV-TR, ya que incluyen alteraciones de la atención, hiperactividad e impulsividad (WHO 1993). La definición de los síntomas es prácticamente idéntica a la recogida en el criterio A del DSM-IV-TR. La diferencia radica en el umbral mínimo necesario para considerar que existen criterios para el trastorno. De esta forma la CIE-10 exige la presencia de los tres grupos sintomatológicos con lo que no se detectan los subtipos inatento e hiperactivo/impulsivo del DSM-IV-TR. Por lo tanto, los pacientes con trastornos hiperkinéticos serían equiparables únicamente al TDAH tipo combinado (Lee et al. 2008). El resto de criterios (B-E) son prácticamente iguales.

Tabla 4. Criterios CIE-10 para el trastorno hiperactivo

<p>G1. Déficit de atención:</p> <p>Al menos seis de los siguientes síntomas de déficit de atención persisten por al menos seis meses, en un grado que es maladaptativo e inadecuado al nivel de desarrollo del niño:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Frecuente incapacidad para prestar atención a los detalles, junto a errores por descuido en las labores escolares y en otras actividades. (2) Frecuente incapacidad para mantener la atención en las tareas o en el juego. (3) A menudo parece no escuchar lo que se le dice. (4) Imposibilidad persistente para cumplimentar las tareas escolares asignadas u otras misiones que le hayan sido encargadas en el trabajo (no originada por una conducta deliberada de oposición ni por una dificultad para entender las instrucciones). (5) Disminución de la capacidad para organizar tareas y actividades. (6) A menudo evita o se siente marcadamente incómodo ante tareas como los deberes escolares que requieren un esfuerzo mental mantenido. (7) A menudo pierde objetos necesarios para tareas o actividades, tales como material escolar, libros, lápices, juguetes o herramientas. (8) Fácilmente se distrae ante estímulos externos. (9) Con frecuencia olvidadizo en el curso de las actividades diarias.
<p>G2. Hiperactividad:</p> <p>Al menos tres de los siguientes síntomas de hiperactividad persisten durante al menos seis meses, en un grado maladaptativo e inadecuado al nivel de desarrollo del niño.</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Con frecuencia muestra inquietud con movimientos de manos o pies o removiéndose en el asiento. (2) Abandona el asiento en la clase o en otras situaciones en las que se espera que permanezca sentado. (3) A menudo corretea o trepa en exceso en situaciones inapropiadas (en los adolescentes o en los adultos puede manifestarse solamente por sentimientos de inquietud). (4) Es, por lo general, inadecuadamente ruidoso en el juego o tiene dificultades para entretenerse tranquilamente en actividades lúdicas. (5) Persistentemente exhibe un patrón de actividad motora excesiva que no es modificable sustancialmente por los requerimientos del entorno social.
<p>G3. Impulsividad</p> <p>Al menos uno de los siguientes síntomas de impulsividad persisten durante al menos seis meses, en un grado maladaptativo e inadecuado al nivel de desarrollo del niño.</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Con frecuencia hace exclamaciones o responde antes de que se le hagan las preguntas completas. (2) A menudo es incapaz de guardar un turno en las colas o en otras situaciones de grupo. (3) A menudo interrumpe o se entromete en los asuntos de otros (por ejemplo, irrumpe en las conversaciones o en los juegos de los demás). (4) Con frecuencia habla en exceso sin contenerse ante las consideraciones sociales.
<p>G4. El inicio del trastorno no es posterior a los siete años de edad.</p>
<p>G5. Carácter generalizado. Los criterios deben cumplirse para más de una sola situación, es decir, la combinación de déficit de atención e hiperactividad deben estar presentes tanto en el hogar como en el colegio, o en el colegio y en otros ambientes donde el niño puede ser observado, como pudiera ser la consulta médica (la evidencia de esta generalización requiere, por lo general, la información suministrada por varias fuentes. Las informaciones de los padres acerca de la conducta en el colegio del niño no es de ordinario suficiente).</p>
<p>G6. Los síntomas de G1 a G3 ocasionan un malestar clínicamente significativo o una alteración en el rendimiento social, académico o laboral.</p>
<p>G7. El trastorno no cumple los criterios para trastorno generalizado del desarrollo (F84), episodio maniaco (F30), episodio depresivo (F32) o trastornos de ansiedad (F41).</p>

Otra diferenciación entre las dos clasificaciones, es que la CIE-10 tiene dos subtipos de trastornos hiperkinéticos que no se contemplan en el DSM-IV-TR (Tabla 5). Éstos son el trastorno de la actividad y de la atención, que cumple todos los criterios del trastorno hiperkinético pero no los del trastorno del comportamiento disocial, y el trastorno hiperkinético disocial que satisface los criterios para ambos trastornos. Por otra parte, para aquellos casos en los que no se pueda diferenciar entre los dos subtipos anteriores, también se recoge la posibilidad de realizar un diagnóstico de trastorno hiperkinético no especificado. En definitiva, en base a los criterios de la CIE-10 sólo se identifican una parte de los pacientes con TDAH, lo que limita el acceso a los tratamientos a muchos pacientes que podrían beneficiarse de ellos (Lee et al. 2008).

Tabla 5. Subtipos de trastornos hiperkinéticos según los criterios CIE-10

F90.0	Trastorno de la actividad y de la atención
	Deben satisfacerse todos los criterios del trastorno hiperkinético (F90) pero no los de los trastornos de comportamiento disociales (F91)
F90.1	Trastorno hiperkinético disocial
	Deben satisfacerse todos los criterios del trastorno hiperkinético (F90) y de los trastornos disociales (F91)
F90.9	Trastorno hiperkinético no especificado
	Esta categoría residual no es recomendable y debe utilizarse solamente cuando haya una falta de diferenciación entre F90.0 y F90.1, pero cumpliéndose los criterios generales de F90.

Ambas clasificaciones muestran una limitación importante cuando se utilizan en el diagnóstico de adultos, debido a que la definición de los síntomas se realizó pensando exclusivamente en población infantil (Lahey et al. 1994; Lahey and Carlson 1991). Por otra parte, el umbral mínimo de síntomas necesarios para el diagnóstico de TDAH según los criterios DSM-IV (seis o más), establece un límite de 2 a 4 desviaciones estándar por encima de la media de adultos normales, lo que representa los percentiles 98 y 99,9 de la población adulta (Barkley et al. 2008).

Se han realizado diferentes estudios que han permitido validar desde un punto de vista clínico el diagnóstico de TDAH en la edad adulta. En los trabajos publicados con muestras de adultos que consultan por un TDAH en centros especializados se han observado las características típicas de inatención, hiperactividad e impulsividad, así como las disfunciones psicosociales derivadas del TDAH que también se hallan en las

muestras infantiles (Tabla 6) (Barkley et al. 2008; Biederman et al. 2004; Biederman et al. 1994; Biederman et al. 1993b; Downey et al. 1997; Miller et al. 2007; Murphy and Barkley 1996a; Murphy et al. 2002; Shekim et al. 1990; Sobanski et al. 2007; Sprafkin et al. 2007; Torgersen et al. 2006; Young and Gudjonsson 2008). A pesar de que los estudios de campo para la validación de los criterios de TDAH del DSM-IV se realizaron exclusivamente con muestras infantiles, estudios con muestras clínicas de pacientes adultos han demostrado que tanto los criterios DSM-III-R como los DSM-IV detectan pacientes con un perfil clínico equiparable a los sujetos infantiles con TDAH (Biederman et al. 2004; Grevet et al. 2006; Kooij et al. 2005; Lahey et al. 1994; Murphy and Barkley 1996a). Otro aspecto diferente, es la aplicación de estos criterios en los estudios epidemiológicos, ya que posiblemente producen una infradetección del trastorno (Simon et al. 2009).

Tabla 6: Estudios controlados de muestras de adultos derivados para evaluar el TDAH

Autor	N	Criterios	Instrumentos de evaluación	Conclusiones
Biederman et al. 1993b				
	TDAH= 84 TDAH _i = 140 TDAH _p = 43 Control= 248	DSM-III-R	K-SADS-E GAF	Validez del diagnóstico de TDAH en la edad adulta
Biederman et al. 1994				
	TDAH= 128 Control= 118	DSM-III-R	K-SADS-E GAF	Validez del diagnóstico de TDAH en mujeres adultas
Murphy et al. 1996^a				
	TDAH= 172 Control= 30	DSM-III-R	SCID I Entrevista estructurada para valorar TDAH ADHD RS SCL-90-R	Elevada comorbilidad en adultos con TDAH Mayor frecuencia en hombres (2:1) Alteración funcional asociada al TDAH en adultos
Murphy et al. 2002				
	TDAH= 96 Control= 64	DSM-IV	Entrevista estructurada para valorar TDAH ADHD RS SCL-90-R	Resultados clínicos equiparables a muestras infantiles Mayor gravedad en el subtipo combinado
Biederman et al. 2004				
	TDAH= 219 Control= 215	DSM-III-R	K-SADS-E SCID GAF WAIS-R	Validez clínica del TDAH en adultos No diferencias clínicas mediadas por el género Resultados clínicos equiparables a muestras infantiles
Miller et al. 2007				
	TDAH= 152 Control= 211	DSM-IV	K-SADS-E ADHD-RS CARRS Achenbach YASRS Brown ADRS SCID I y II	Diferencias entre TDAH _c y TDAH _i respecto al tipo de comorbilidad Mayor gravedad en el TDAH _c Disfunción del TDAH en adultos independiente de la presencia de comorbilidad
Sobanski et al., 2007				
	TDAH= 118 Control= 70	DSM-IV	SCID I Hypescheme WURS	Alteración del ajuste psicosocial en adultos con TDAH Mayor riesgo de comorbilidad
Young et al. 2008				
	TDAH= 88 TDAH _{rp} = 43 TDAH _r = 22 Control= 33	DSM-IV	Conner's GI-PS Entrevista semiestructurada ADHD-AFI	El TDAH es un factor de riesgo para un peor ajuste psicosocial Los pacientes en remisión presentan diferencias respecto a los controles
Barkley et al. 2008				
	TDAH= 146 Control _c = 97 Control= 109	DSM-IV	Entrevista semiestructurada Extensa evaluación psicométrica	Los adultos con TDAH muestran un peor ajuste psicosocial Definición de nueve criterios específicos de TDAH en adultos

El subtipo clínico de TDAH más frecuente en las muestras de pacientes adultos derivados para tratamiento es el combinado (65-51%), seguido del inatento (40-28%) y del hiperactivo/impulsivo (21-6%), al igual que sucede en la muestras infantiles (Grevet et al. 2006; Jacob et al. 2007; Ramos-Quiroga et al. 2006a; Ramos-Quiroga et al. 2008a; Young and Gudjonsson 2008). Los sujetos con el subtipo combinado parecen presentar una mayor gravedad clínica que el resto de subtipos (Faraone et al. 1998; McGough et al. 2005; Millestein 1997; Sprafkin et al. 2007). Las manifestaciones propias del TDAH no dependen del género del paciente, de forma que entre hombres y mujeres no existen diferencias significativas (Biederman et al. 2004; Biederman et al. 2005a; Sprafkin et al. 2007). La diferencia principal que se observa en función del género en muestras clínicas, es un distinto patrón de comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos (Biederman et al. 2004; Sprafkin et al. 2007). Los hombres con TDAH muestran una mayor prevalencia de trastornos por uso de sustancias, y de trastornos de conducta en infancia, como el oposicionista negativista y disocial, y trastorno de personalidad antisocial en la edad adulta (Biederman et al., 2004; Sprafkin et al., 2007). Se ha postulado que ello se debería fundamentalmente a un sesgo de selección, ya que en un estudio en población general no se ha identificado esta diferencia entre géneros (Biederman et al. 2005a).

1.3.2. Evolución del TDAH con la edad

Los estudios de seguimiento hasta la edad adulta de niños diagnosticados con TDAH han permitido observar la evolución del trastorno a lo largo de la vida (Barkley et al. 2008; Barkley et al. 2002a; Borland and Heckman 1976; Claude and Firestone 1995; Gittelman et al. 1985; Lambert 1988; Mannuzza et al. 1993; Mannuzza et al. 1998; Mannuzza et al. 1991b; Rasmussen and Gillberg 2000; Weiss et al. 1985; Yan 1996) (Tabla 7). Estos trabajos, al igual que los estudios con muestras de pacientes que consultan para evaluar el TDAH, han evidenciado que el TDAH también es un trastorno de adultos (Tabla 6). Desde los primeros trabajos de Menkes et al. (1967) y Quitkin et al. (1969) todos los estudios han puesto de manifiesto que el TDAH puede persistir más allá de la adolescencia. Por otra parte, existe todavía un cierto debate respecto al porcentaje de pacientes en los cuales el TDAH persiste en la edad adulta desde la

infancia, pero ya no respecto a su manifestación en adultos. En los estudios de seguimiento se observa una ratio de persistencia entre un 4% (Lambert 1988; Mannuzza et al. 1998) y un 80% (Lambert 1988).

TABLA 7. Estudios de seguimiento de muestras infantiles de TDAH hasta la edad adulta

Autor	Edad basal		Criterios		Edad final	Persistencia TDAH	
	N	Rango o media	Basal	Seguimiento	Media	N	%
Borland and Heckman 1976	20	7.5	DSM-II	DSM-II	30.4	10	50*
Weiss et al. 1985	63	6-12	DSM-II	DSM-III	25.1	42	66*
Gittelman et al. 1985	101	9.3	DSM-II	DSM-III	18.3	31	31
Gittelman et al. 1985	101	9.3	DSM-II	DSM-III	18.3	40	40*
Claude and Firestone 1995	52	7.3	DSM-III	DSM-III-R	19.7	26	50
Lambert 1988	59	9.3	DSM-II	DSM-III	18.3	47	80*
Mannuzza et al. 1991b	94	7.3	DSM-II	DSM-III	18.5	41	43*
Mannuzza et al. 1993	91	9.3	DSM-II	DSM-III, III-R	25.5	7	8
Mannuzza et al. 1993	91	9.3	DSM-II	DSM-III, III-R	25.5	10	11*
Yan 1996	197	10.0	DSM-II	DSM-III-R	25.5	140	70*
Mannuzza et al. 1998	85	7.3	DSM-II	DSM-III-R	24.1	3	4
Mannuzza et al. 1998	85	7.3	DSM-II	DSM-III-R	24.1	3	4*
Rasmussen and Gillberg 2000	50	7.0	DSM-III	DSM-IV	22.0	28	48
Rasmussen and Gillberg 2000	50	7.0	DSM-III	DSM-IV	22.0	28	56*
Barkley et al. 2002 ^a	147	4-12	DSM-III-R	DSM-IV	21.1	78	58
Barkley et al. 2002 ^a	147	4-12	DSM-III-R	DSM-IV	21.1	89	66*
Barkley et al. 2008	135	4-12	DSM-III-R	DSM-IV	27.0	89	41 [¥] -44
Barkley et al. 2008	135	4-12	DSM-III-R	DSM-IV	27.0	89	64-65 ^{¥*}

* TDAH residual; ¥ Según informes de un familiar

Probablemente las discrepancias observadas entre los estudios están determinadas por el criterio de persistencia o remisión empleado. En otros trastornos crónicos, como el trastorno bipolar, se ha realizado un abordaje del proceso de recuperación mediante la definición de tres tipos de remisión (Keck et al. 1998). Cuando no se cumplen todos los criterios diagnósticos se considera que existe una remisión sindrómica, mientras que cuando no se cumplen los criterios diagnósticos de forma parcial se habla de remisión sintomática. En aquellos casos en los que existe una pérdida parcial de los criterios conjuntamente con una recuperación funcional se denomina remisión funcional. Un estudio publicado a finales de los noventa, causó gran confusión al no

tener en consideración los diferentes tipos de remisión existentes (Hill and Schoener 1996). Mediante un modelo matemático, se predecía un declive exponencial de la persistencia del TDAH con la edad, de forma que en el 70% de los casos el trastorno remitiría a los 20 años. Este trabajo únicamente consideraba como TDAH los casos que cumplieran la definición de remisión sindrómica, es decir, que no cumplieran todos los criterios diagnósticos. Esto implica que no consideraron los casos que mostraban una marcada disfunción y no cumplieran algún criterio diagnóstico (remisión sintomática), recogidos en el DSM-IV como TDAH en remisión parcial.

En el único metaanálisis publicado sobre los estudios de seguimiento del TDAH desde la infancia hasta la adultez, se ha observado que el porcentaje puede variar considerablemente en función de esta definición (Faraone et al. 2006b). Se incluyeron un total de 23 estudios, algunos de los cuales estudiaron sólo la evolución hasta la adolescencia. Se observó que a la edad de 25 años y empleando el criterio de persistencia sindrómica, se obtuvo un 15% de persistencia del TDAH. Mientras que bajo el criterio de persistencia sintomática este porcentaje ascendía hasta el 60%. En este mismo sentido, se ha descrito en una muestra de 128 varones con TDAH un porcentaje de persistencia sindrómica del trastorno a la edad de 18-20 años del 38%, de persistencia sintomática del 72% y de persistencia funcional en el 90% de los casos (Biederman et al. 2000). Por otra parte, la tendencia a la remisión del TDAH con la edad puede ser un artefacto causado por la insensibilidad evolutiva del DSM-IV-TR, como ya se ha comentado anteriormente, y no debido a la evolución natural del trastorno (Faraone et al. 2006b; Faraone et al. 2000d; McGough and Barkley 2004). En un reciente trabajo de seguimiento hasta la edad adulta, no incluido en el metaanálisis de Faraone et al., se ha observado tras diez años de estudio una persistencia sindrómica o sintomática del trastorno en el 58% de los 112 sujetos incluidos, con una edad media en la última evaluación de 21,6 años (Biederman et al. 2006d). Durante el último año de estudio, el 36% de los pacientes realizaban un tratamiento para el TDAH (8% sólo farmacológico y 28% farmacológico y psicológico).

Los síntomas principales del TDAH, inatención, hiperactividad e impulsividad, también experimentan cambios evolutivos con la edad. Se ha observado que la inatención es el grupo de síntomas que tiene una mayor persistencia temporal (Biederman et al. 2000;

Hart et al. 1995; Sobanski et al. 2008; Young and Gudjonsson 2008). A los 18-20 años, el 80% de los sujetos estudiados mantienen una persistencia sindrómica (Biederman et al. 2000). Los síntomas que definen la impulsividad muestran una continuidad intermedia, de forma que cerca del 60% de los pacientes mantienen criterios de persistencia sindrómica. En cambio, los síntomas de hiperactividad parecen ser los que más remiten con el tiempo, ya que el 50% de pacientes muestran una persistencia sindrómica. En un estudio reciente se ha comparado el perfil neuropsicológico, las características clínicas y la adaptación social de pacientes derivados a un servicio de psiquiatría por un TDAH, en base a la posible remisión o no de los síntomas del trastorno (Young and Gudjonsson 2008). Se diferenciaron tres grupos de sujetos en función de la persistencia del trastorno o no en la edad adulta: TDAH persistente en la edad adulta, TDAH en remisión parcial y TDAH en remisión total. Se compararon con un grupo control, observándose que los pacientes con TDAH persistente presentaban con mayor frecuencia disfunciones neuropsicológicas, comorbilidad con otros trastornos (ansiedad, depresión, consumo de tóxicos y conductas antisociales) y problemas de adaptación social. Se observó un gradiente desde la presencia de TDAH hasta la remisión completa en muchas de las variables estudiadas, de forma, que incluso los sujetos con remisión completa presentaron diferencias en las pruebas neuropsicológicas respecto al grupo control. Por otra parte, la mejoría en los síntomas de TDAH se asoció a una mejoría de los síntomas de ansiedad y depresión. El consumo de tóxicos y las conductas antisociales persistieron de forma significativa también en el grupo en remisión parcial, no así en los pacientes en remisión completa, que mostraron frecuencias similares al grupo control. Los tres grupos de sujetos con antecedentes de TDAH presentaron mayor disfunción social en comparación al grupo control.

La disminución de los síntomas de hiperactividad con la edad puede generar que un paciente diagnosticado en la infancia de TDAH combinado, al llegar a la edad adulta, sólo cumpla criterios de TDAH inatento, ya que persiste la inatención con mayor frecuencia. Se ha observado que este tipo de pacientes, desde un punto de vista clínico y de disfunción social, están más próximos al TDAH tipo combinado que al tipo inatento (Sobanski et al. 2008). Los TDAH tipo inatento con antecedentes de TDAH combinado en la infancia, muestran más síntomas de hiperactividad e impulsividad que el grupo de

TDAH inatento. Respectivamente, también mostraron una mayor frecuencia de trastornos por consumo de tóxicos a lo largo de la vida (45,8% vs 23,3%).

Independientemente de la persistencia o no del trastorno, los pacientes con TDAH en la infancia muestran en la edad adulta una mayor frecuencia de otros trastornos psiquiátricos, como ansiedad, depresión, consumo de tóxicos y trastorno antisocial (Barkley et al. 2004; Biederman et al. 2006d; Mannuzza et al. 1993; Mannuzza et al. 1998; Weiss et al. 1985). En los estudios de Mannuzza et al. (1993, 1998), con una edad media entre 21 y 25 años, se halló un 12-18% de trastornos antisociales en comparación al 2-3% en la muestra control. Estos resultados son similares a los obtenidos en el estudio de Weiss et al. (1985), en el que a la edad de 25 años un 23% de los sujetos con TDAH en la infancia cumplían criterios de trastorno de la personalidad antisocial en comparación al 2% del grupo control. Otros estudios han replicado estos resultados, encontrando una mayor frecuencia de conductas delictivas entre los sujetos con TDAH en la infancia en comparación a los sujetos sin TDAH (Barkley et al. 2008; Barkley et al. 2004; Satterfield et al. 2007). La adaptación social en su vida adulta es peor en estos pacientes en comparación con personas sin TDAH en la infancia (Barkley et al. 2008; Mannuzza et al. 1993; Mannuzza et al. 1998; Young and Gudjonsson 2008).

1.3.3. Comorbilidad

La comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos es frecuente en el TDAH tanto en la infancia como en la edad adulta. En la infancia se ha reportado la presencia de comorbilidad en el 73% de los casos de una muestra clínica (n= 763) y en el 44% en una muestra comunitaria (n=1.896) (Bauermeister et al. 2007). En el estudio MTA se incluyeron 579 pacientes (edad media: 8,5 años) con TDAH tipo combinado, observándose la presencia de otros trastornos comórbidos en el 68,2% de los sujetos (MTA 1999). El trastorno comórbido más frecuente fue el trastorno negativista desafiante (39,9%), seguido de los trastornos de ansiedad (33,5%), del trastorno disocial (14,3%), el trastorno por tics motores (10,9%), los trastornos afectivos (3,8%) y el trastorno bipolar (2,2%) (MTA 1999). Estos resultados son similares a los hallados en

otros estudios (1999; Biederman et al. 1991b; Hurtig et al. 2007; Jensen et al. 1997; Smalley et al. 2007).

El perfil de trastornos comórbidos es prácticamente el mismo a lo largo de la vida, salvo la mayor frecuencia de trastornos de la personalidad y trastornos por uso de sustancias en la edad adulta (Biederman et al. 1993b). En los adultos con TDAH es especialmente frecuente la presencia de trastornos por uso de sustancias, trastorno de la personalidad antisocial, los trastornos afectivos y los trastornos de ansiedad (Biederman et al. 1993b; Birnbaum et al. 2005; Downey et al. 1997; Fayyad et al. 2007; Kessler et al. 2005a; Kessler et al. 2006; Kessler et al. 2005b; Mannuzza et al. 1991a; Mannuzza et al. 1993; Mannuzza et al. 1998; McGough et al. 2005; Miller et al. 2007; Murphy et al. 2002; Secnik et al. 2005; Sobanski et al. 2008; Weiss et al. 1985).

En el estudio de Miller et al. (2007) se reclutaron 152 adultos con TDAH a partir de anuncios en la prensa y un grupo control sin TDAH de 211 personas. Se realizó una evaluación exhaustiva de la comorbilidad mediante la entrevista semiestructurada SDIC I y II. La frecuencia de trastornos por uso de sustancias fue del 57%, de trastornos afectivos 53%, de trastornos de ansiedad 30% y de trastorno de la personalidad antisocial 11%. Los autores encontraron diferencias estadísticamente significativas para la frecuencia de todos estos trastornos en comparación al grupo control. Con respecto a los trastornos de la personalidad, observaron que los pacientes con TDAH tenían una mayor frecuencia de trastornos del Cluster B (21,9-20,3%) y C (23,4-20,3%) (Miller et al. 2007). En un estudio no controlado realizado en Alemania se reclutó una muestra de adultos derivados para el tratamiento del TDAH. En total 349 adultos fueron evaluados mediante la SCID-I y II, observándose a lo largo de la vida y en la actualidad una elevada frecuencia de trastornos del eje I: trastornos afectivos 57,3% vs 29,2%, trastornos de ansiedad 27,2% vs 21,5%, trastornos de la conducta alimentaria 8,6% vs 2,6%, trastornos por uso de sustancias 45% vs 16,6% (Jacob et al. 2007). Respecto a la comorbilidad con los trastornos de la personalidad, los más frecuentes fueron el paranoide (12%) en el Cluster A, el histriónico en el Cluster B (35,2%) y el evitativo (18,3%) en el Cluster C. De forma conjunta, el 83,7% presentó comorbilidad con un trastorno del eje I y un 78,5% con un trastorno de la personalidad. Los anteriores resultados se replicaron en otro trabajo alemán, mediante una muestra clínica de 118

adultos con TDAH y 70 controles comunitarios sin el trastorno (Sobanski et al. 2008). Se observó una frecuencia de comorbilidad a lo largo de la vida de hasta un 87,5% en los sujetos con TDAH comparado con el 42,9% en el grupo control. Los pacientes con hiperactividad-impulsividad mostraron una mayor frecuencia de trastornos por uso de sustancias respecto al grupo con inatención. Otro estudio realizado en Noruega incluyó una amplia muestra de 458 adultos con TDAH, obteniéndose datos de la frecuencia de otros trastornos psiquiátricos (Rasmussen and Levander 2009). En este trabajo no se empleó una entrevista semiestructurada ni un grupo control como en los anteriores estudios comentados, sin embargo, también se observó una elevada prevalencia de trastornos de personalidad (19-20%), trastornos de ansiedad (20%), trastorno obsesivo-compulsivo (5,7-7,1%), trastorno bipolar (2,5-4,3%), otros trastornos afectivos (28-49%), abuso de alcohol (18-37%) y abuso de otras drogas (29-45%).

Con la finalidad de descartar el posible sesgo de los estudios con pacientes derivados para tratamiento, McGough et al. realizaron un estudio con una muestra de 435 padres de niños afectados de TDAH reclutados a través de un estudio con 230 familias con descendientes afectados (McGough et al. 2005). Se realizó una evaluación sistemática de los trastornos psiquiátricos de la edad adulta mediante la entrevista *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Lifetime Version Modified for the Study of Anxiety Disorders* (SADS-LA) y la entrevista *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version* (K-SADS-PL). Los 152 padres que presentaban un TDAH mostraron una mayor frecuencia de psicopatología comparados con los que no tenían TDAH. Así, el 87% de los padres con TDAH tuvieron al menos otro trastorno psiquiátrico a lo largo de la vida en comparación con el 64% de los que no tenían TDAH. Los sujetos con TDAH presentaron una diferencia significativa en comparación al grupo control de trastorno depresivo mayor (63%), múltiples trastornos de ansiedad (25%), trastorno negativista desafiante (18%), trastorno disocial (18%), trastornos por uso de sustancias (47%) y trastorno bipolar (5%). Finalmente, en el estudio epidemiológico NCS-R también se observó una elevada prevalencia con otros trastornos psiquiátricos en los pacientes con TDAH, siendo los trastornos de ansiedad los más frecuentes (Kessler et al. 2005b).

Se ha observado un patrón de comorbilidad diferente en función del tipo de TDAH. En el primer estudio que evaluó este objetivo, se observó que los pacientes con TDAH combinado respecto a los que presentaban un TDAH inatento mostraban una mayor frecuencia de trastornos por uso de sustancias, trastorno disocial y trastorno negativista desafiante (Millestein 1997). Por otra parte, el grupo con TDAH hiperactivo-impulsivo presentó mayor frecuencia de trastorno negativista desafiante, trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno por estrés post-traumático que el grupo con TDAH inatento (Millestein 1997). Cabe destacar que en este estudio no se incluyó un grupo control sin TDAH para realizar comparaciones con los grupos clínicos. En otro estudio, se comparó la frecuencia de comorbilidad entre un grupo de TDAH tipo combinado, con otro TDAH inatento y con un grupo control reclutado de la comunidad (Murphy et al. 2002). Se observó un patrón similar al anterior estudio, ya que el TDAH tipo combinado se asoció a una mayor frecuencia de trastorno negativista desafiante y puntuaciones más elevadas en las escalas de hostilidad e ideación paranoide de la Symptom Checklist-90-R (SCL-90-R). En el estudio de McGough et al. (2005) los sujetos con TDAH en la edad adulta del tipo combinado y del tipo hiperactivo-impulsivo mostraron mayor frecuencia de trastorno por uso de sustancias en comparación al grupo con TDAH inatento. Asimismo, las diferencias fueron casi significativas respecto al trastorno negativista desafiante y el trastorno disocial entre los anteriores respectivos grupos. En otro estudio sobre la diferente comorbilidad en función del tipo de TDAH, se emplearon dos tipos de muestras, una comunitaria con 900 sujetos y otra reclutada en centros de salud mental con 487 sujetos (Sprafkin et al. 2007). También se observó que el trastorno negativista, el trastorno disocial y el trastorno por uso de sustancias se producía con mayor frecuencia en los sujetos con síntomas de hiperactividad-impulsividad que en los participantes con síntomas de inatención (Sprafkin et al. 2007). Los pacientes con inatención presentaron menor gravedad clínica que los sujetos con hiperactividad-impulsividad.

1.3.4. Impacto funcional del TDAH en adultos

Se han realizado diferentes estudios con el objetivo de mostrar las repercusiones que puede tener el TDAH a lo largo de la vida. Los trabajos se han centrado

fundamentalmente en seis áreas: rendimiento académico, adaptación laboral, relaciones interpersonales y conducta sexual, delincuencia y accidentes de tráfico (Barkley et al. 2008; Barkley 2002; Barkley et al. 2006a; Barkley et al. 2006b; de Graaf et al. 2008; Fischer et al. 2007; Goodman 2007; Knouse et al. 2008).

Al igual que en la infancia y la adolescencia, los adultos con TDAH muestran un menor rendimiento académico y un nivel de estudios inferior comparado con los sujetos sin TDAH, aun presentando niveles de inteligencia normales (Barkley et al. 2008; Barkley et al. 1990b; Biederman et al. 2006a; Mannuzza et al. 1998; McGough et al. 2005; Miller et al. 2007; Rasmussen and Levander 2009; Sobanski et al. 2008). Esta menor formación académica de los pacientes con TDAH puede tener una repercusión negativa respecto al nivel de ingresos económicos (Barkley 2002; Biederman et al. 2006a).

Se ha estudiado la adaptación de los adultos al mundo laboral y los problemas económicos que tienen, derivados de una mala gestión del dinero. En diferentes estudios los pacientes con TDAH muestran una mayor frecuencia de dificultades laborales, observándose un porcentaje más elevado de desempleo y de despidos laborales, así como cambios de trabajo continuados (Barkley et al. 2008; Barkley et al. 2006a; Biederman et al. 2006a; Kessler et al. 2006; McGough et al. 2005; Rasmussen and Levander 2009; Sobanski et al. 2008). En un estudio de costes económicos los pacientes con TDAH tenían un mayor número de días laborales perdidos respecto al grupo control (4,33 vs 1,13, $p < 0,01$) (Secnik et al. 2005). En otro estudio internacional se ha observado una pérdida media de 22,1 días anuales de trabajo, con una diferencia significativa respecto al grupo de trabajadores sin TDAH (de Graaf et al. 2008). Por otra parte, los pacientes con TDAH están empleados a tiempo completo en menor proporción que los sujetos sin TDAH (39% vs 59%, $p < 0,001$) (Biederman and Faraone 2006). También se ha observado un nivel de ingresos económicos menor en comparación con el grupo control sin TDAH (Biederman et al. 2006a), aunque en otros estudios este dato no se ha confirmado (Barkley et al. 2006a). Estas diferencias probablemente sean debidas al origen diferente de las muestras y a un problema con el tamaño de las mismas. Por otra parte, los compañeros de trabajo tienden a valorar peor el rendimiento de los sujetos con TDAH (Barkley et al. 2006a).

Los pacientes adultos con TDAH muestran un patrón de relaciones interpersonales más inestables, observándose mayor frecuencia de problemas en la relación de pareja y en el manejo diario de sus hijos (Barkley et al. 2008; Biederman et al. 1994; Biederman et al. 1993b; Eakin et al. 2004; Kessler et al. 2006; Murphy and Barkley 1996a). Se ha documentado una mayor frecuencia de separaciones y divorcios en comparación con el grupo control (Biederman et al. 1994; Biederman et al. 1993b) y un mayor número de matrimonios que el grupo control (Murphy and Barkley 1996a). Se ha observado una frecuencia menor de amigos íntimos al compararlos con un grupo sin TDAH y mayores dificultades para establecer amistades, aunque el número total de amigos no difiere entre los dos grupos (Barkley et al. 2006a). Respecto a la conducta sexual, se ha observado un inicio más precoz de las relaciones sexuales en comparación a sujetos sin TDAH (15,5 años versus 16,3) y un mayor número de parejas sexuales (13,6 versus 5,4) (Barkley et al. 2006a; Flory et al. 2006). Un aspecto preocupante en la conducta sexual de los pacientes con TDAH, es la menor utilización de medidas anticonceptivas en sus relaciones sexuales (Flory et al. 2006). Un estudio mostró que el 25% de los pacientes nunca o raramente había empleado medidas de protección en comparación con el 10% en el grupo control (Barkley et al. 2006a). Este resultado puede explicar el mayor número de embarazos a los 21 años de edad en el grupo con TDAH (38%) respecto al grupo control (4%) y la mayor frecuencia de enfermedades de transmisión sexual 17% versus 4%, respectivamente (Barkley et al. 2006a). Otra de las consecuencias negativas en este área, es que el 54% de los hijos de los pacientes con TDAH no vivían con sus padres (Barkley et al. 2006a).

Diferentes estudios han observado una mayor frecuencia de conductas delictivas y antisociales en los pacientes con TDAH en comparación a sujetos sin el trastorno (Biederman et al. 1993b; Torgersen et al. 2006). Un estudio mostró que el 37% de los adultos con TDAH habían sido arrestados, mientras que esta cifra fue del 18% en el grupo control ($p=0,001$) (Biederman et al. 2006a). En otro trabajo el 54% de los sujetos con TDAH habían sido detenidos alguna vez en comparación al 37% del grupo control (Barkley et al. 2004). Estos resultados son similares a los reportados en otros trabajos (Babinski et al. 1999; Morrison 1980; Rosler et al. 2004). En una muestra española de 301 pacientes con TDAH se observó una mayor frecuencia de detenciones en comparación a 92 controles clínicos ($Z=2,20$, $p=0,028$) (Ramos-Quiroga et al. 2008b).

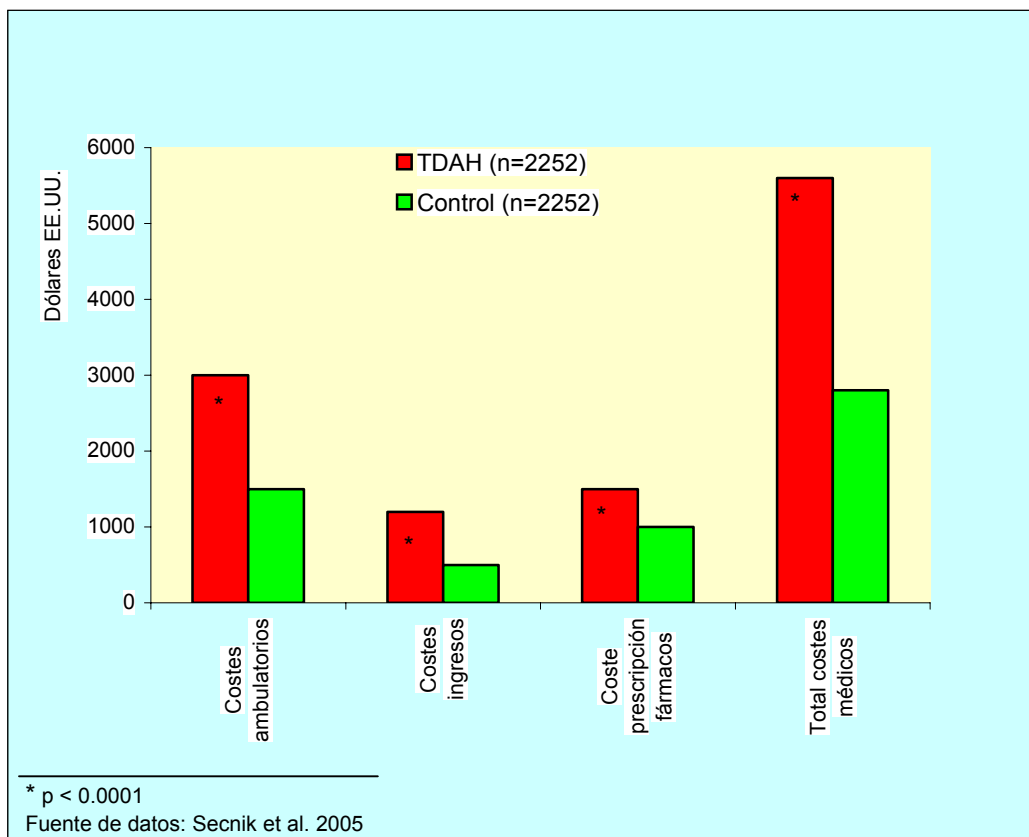
Por otra parte, en una muestra de 129 presos se observó que el 45% cumplían criterios de DSM-IV para el TDAH (Rosler et al. 2004). En otro estudio con 102 encarcelados se obtuvo una prevalencia de TDAH superior al 25% (Eyestone and Howell 1994).

Los síntomas principales del TDAH, inatención e hiperactividad-impulsividad, fácilmente se pueden relacionar con una mayor predisposición a sufrir accidentes de tráfico, ya que alteran funciones básicas en el proceso de conducción (Goodman 2007). En diferentes estudios se ha observado una mayor frecuencia en los pacientes con TDAH, siendo estos accidentes más graves y con mayores repercusiones médicas (Barkley 2004; Barkley et al. 2002b; Fried et al. 2006). Por otra parte, parece existir una relación entre presentar un TDAH y una mayor frecuencia de multas de tráfico (Barkley 2004; Barkley et al. 2002b; Fried et al. 2006). Estos resultados se han replicado en una muestra de 301 pacientes con TDAH, observándose una mayor frecuencia de accidentes de tráfico y multas en comparación a 92 controles clínicos ($Z=2,03$, $p=0,042$ y $Z=2,66$, $p=0,008$) (Ramos-Quiroga et al. 2008b). Sin embargo, los pacientes parecen mostrar una baja conciencia de las dificultades que tienen en la conducción de vehículos, ya que autoevalúan sus habilidades igual que los sujetos sin TDAH (Knouse et al. 2005).

Los resultados expuestos en este apartado ponen de manifiesto que el TDAH en adultos es un trastorno que genera una importante disfunción a diferentes niveles en la vida de los pacientes. Desde un punto de vista económico, los gastos derivados por la presencia del TDAH en adultos también son significativos, después de controlar variables de confusión, como la comorbilidad (Birnbaum et al. 2005; Matza et al. 2005). En un estudio retrospectivo, se utilizó una amplia base de datos de aseguradoras sanitarias en EE.UU, incluyéndose 2252 adultos con TDAH emparejados con 2252 controles, observándose un mayor coste económico en los sujetos con TDAH (Figura 1) (Secnik et al. 2005). El TDAH en adultos se ha asociado con un incremento del 50% en la utilización de servicios médicos, en comparación con el grupo control, sin tener en cuenta los gastos generados por el tratamiento del propio TDAH (Wasserstein 2005). En una revisión de las solicitudes de atención médica realizadas por un grupo de 400 adultos con TDAH, se observó que consultaban también más por otros temas sanitarios que los pacientes sin TDAH (Swensen et al. 2004). Tenían más consultas por

accidentes (38% versus 18%, $p < 0,05$) y un coste superior de estos accidentes (483\$ versus 146\$, $p < 0-05$). En el mismo sentido, también se ha observado una mayor frecuencia de accidentes domésticos en los sujetos con TDAH en comparación a un grupo control clínico ($Z=2,31$, $p=0,021$) (Ramos-Quiroga et al. 2008b). En EE.UU se ha estimado que la pérdida de ingresos económicos generados anualmente por el TDAH en los adultos se sitúa entre 67 mil millones de dólares y 116 mil millones de dólares (Biederman and Faraone 2006).

Figura 1. Comparación de costes entre pacientes adultos con TDAH y controles



1.4. ETIOPATOGENIA DEL TDAH

Inicialmente, las hipótesis sobre la etiología del trastorno se centraron en la existencia de un posible daño cerebral, considerándose como causas principales lesiones producidas en el momento del parto (hipoxia) o una encefalopatía prenatal. Los signos

neurológicos menores que mostraban los pacientes apoyaban estas hipótesis, así como los síntomas de hiperactividad que manifestaban los pacientes epilépticos o los niños con intoxicaciones por plomo (Barkley 2006b). En la actualidad el TDAH se considera un trastorno de origen multifactorial, donde juegan un papel importante los factores genéticos y ambientales.

1.4.1. Factores ambientales y TDAH

Se considera que los factores ambientales explican alrededor del 20-30% de la varianza del TDAH. Se han observado diferentes factores ambientales biológicos relacionados con la presencia del trastorno como la contaminación por plomo, el consumo de nicotina o alcohol durante el embarazo y las complicaciones del embarazo y el parto, como el bajo peso al nacer. Asimismo, los factores ambientales de adversidad psicosocial también se han asociado a la presencia de TDAH (Faraone and Biederman 1998; Spencer et al. 2007b).

La contaminación por plomo se ha asociado a una mayor distractibilidad, hiperactividad, inquietud y un bajo funcionamiento intelectual (Needleman 1982). La participación del plomo en la etiología del TDAH tiene una importancia menor, ya que no explicaría la mayor parte de casos de TDAH (Faraone and Biederman 1998). En cambio, el consumo de nicotina o alcohol durante el embarazo se produce con mayor frecuencia en la población general, por lo que también tiene un interés a nivel de salud pública (Knopik 2009). Diferentes estudios, tanto en modelos animales como en humanos, han observado que el consumo de nicotina durante el embarazo es un factor de riesgo independiente para presentar un TDAH (Fung and Lau 1989; Langley et al. 2007; Mick et al. 2002; Milberger et al. 1996; Thapar et al. 2003; Tizabi et al. 1997; van de Kamp and Collins 1994). En un metaanálisis se ha calculado que el consumo de nicotina durante el embarazo se asocia a un mayor riesgo (OR: 2,39) de que el hijo manifieste un TDAH (Langley et al. 2005). Por otra parte, el riesgo de presentar la descendencia un TDAH o un trastorno disocial, asociado al consumo de nicotina durante el embarazo, es independiente para ambos trastornos (Button et al. 2005). El consumo de alcohol también se ha implicado con el riesgo de TDAH (O'Malley and

Nanson 2002), aunque la revisión de Linnet et al. no halló una relación tan clara con el consumo de alcohol durante el embarazo, como la observada con el de nicotina (Linnet et al. 2003). También se ha asociado a un mayor riesgo de síntomas de hiperactividad-impulsividad en la descendencia de mujeres con fenilcetonuria que presentaron unos niveles elevados de fenilalanina (Antshel and Waisbren 2003).

Las complicaciones del embarazo y el parto, como la eclampsia, la duración del parto, el distrés fetal, el parto con fórceps, el bajo peso al nacer o las hemorragias antes del parto, parecen predisponer a la aparición de un TDAH, ya que pueden ocasionar una situación de hipoxia, así como también, la menor edad y la mala salud de la madre (Barkley 2006b; Claycomb et al. 2004; Milberger et al. 1997; Sprich-Buckminster et al. 1993; Strang-Karlsson et al. 2008). En el trabajo de Sharp et al. se estudiaron 297 parejas de gemelos monocigotos con la finalidad de encontrar factores de riesgo ambientales asociados al TDAH (Sharp et al. 2003). Se reclutaron un total de 10 casos de un sólo hermano afectado de TDAH, observándose que el gemelo afectado de TDAH tenía más riesgo de presentar un bajo peso al nacer o complicaciones durante el parto. El mayor nivel de estrés psicológico de la madre durante el embarazo también se ha asociado a la presencia de TDAH (Linnet et al. 2003). Otros factores que se habían propuesto en el pasado, como la dieta, el consumo excesivo de azúcar o los aditivos alimentarios no se han sustentado a través de estudios sistemáticos (Spencer et al. 2007b; Wolraich et al. 1995).

Dentro de las causas ambientales, también se han relacionado con el TDAH las adversidades psicosociales. A partir de los estudios de Rutter, se definieron seis factores de riesgo en el marco del ambiente familiar que se asociaban a un mayor riesgo de alteraciones mentales en la infancia: desacuerdo matrimonial grave, clase social baja, familia numerosa, delincuencia paterna, trastornos mentales maternos y hogar adoptivo (Rutter et al. 1975). Ninguno de los anteriores factores de forma aislada implicaba un mayor riesgo para padecer un trastorno mental, pero si se producían por lo menos dos factores (cualquiera de ellos) al mismo tiempo, el riesgo de psicopatología se cuadruplicaba, por lo que existía un riesgo interactivo. Los anteriores factores de Rutter se han asociado a la presencia de TDAH (Biederman et al. 1995b). En otros estudios se ha observado una asociación con baja formación académica de la

madre, clase social baja y ser una familia monoparental (Barkley et al. 1990a). La presencia de psicopatología parental, sobre todo por parte de la madre, también se ha relacionado con mayor frecuencia en los niños con TDAH (Biederman et al. 1995b). No está claro el papel que puede tener la exposición a violencia durante la infancia, como factor de riesgo de TDAH, aunque teóricamente podría significar un riesgo, por las alteraciones que se producen en la plasticidad cerebral (Spencer et al. 2007b). Según Faraone et al. estos factores psicosociales no parecen ser específicos para el TDAH, ya que son factores de riesgo comunes entre los trastornos psiquiátricos (Faraone and Biederman 1998). Más bien, se comportarían como factores de predisposición ante una vulnerabilidad biológica o como agravantes del curso del trastorno.

1.4.2. Fisiopatología del TDAH

Los estudios de neuroimagen cerebral y los trabajos de neurofisiología realizados durante los últimos 25 años han aportado un mejor conocimiento de la neurobiología del TDAH a lo largo de la vida. Los resultados que se han observado son consistentes con la hipótesis de que el TDAH es un síndrome fronto-subcortical (Biederman 2005; Bush et al. 2005). A pesar de ello, los mecanismos neurobiológicos subyacentes al TDAH todavía no se conocen con exactitud. Los resultados de las investigaciones llevadas a cabo indican que las alteraciones en el sistema dopaminérgico son cruciales en la fisiopatología del TDAH, pero la naturaleza exacta de tales alteraciones todavía está por resolver (Volkow et al. 2007a). Estudios genéticos, preclínicos y clínicos apuntan hacia una alteración de la neurotransmisión dopaminérgica y/o noradrenérgica, lo que se ve corroborado por la efectividad clínica de fármacos psicoestimulantes, como el metilfenidato o las anfetaminas, que proporcionan notables mejoras en la impulsividad, inatención e hiperactividad (Faraone et al. 2002; Franke et al. 2008; Russell 2007a).

1.4.2.1. Modelos fisiopatológicos del TDAH

En el año 1971, se propuso que los síntomas del TDAH eran debidos a una disfunción

de los circuitos fronto-límbicos (Satterfield and Dawson 1971). Los autores sugirieron que un bajo control inhibitorio del córtex prefrontal sobre las funciones límbicas podría derivar en un TDAH. Los resultados de un estudio reciente con pacientes adultos apoyan la implicación de los núcleos de la base y el sistema límbico en el TDAH, ya que muestran un descenso de la actividad dopaminérgica en el núcleo caudado y en regiones límbicas (Volkow et al. 2007b). La hipótesis prefrontal del TDAH relaciona el trastorno con el córtex prefrontal dorsolateral, que se asocia con la capacidad de organización, planificación, con la memoria de trabajo y con disfunciones de la atención. Mientras que las alteraciones orbitales se han relacionado con la desinhibición social y trastornos del control del impulso (Spencer 2007). En la actualidad se considera clave en la comprensión biológica del trastorno la red neuronal fronto-subcortical-cerebelosa. Su correcto funcionamiento es crítico para las funciones ejecutivas y la regulación de las respuestas conductuales, como el control motor, la alerta, la atención y la inhibición (Berquin et al. 1998; Hale et al. 2000). También se ha sugerido considerar otras redes neuronales implicadas en la lateralización de la conectividad interhemisférica (Roessner et al. 2004). Por tanto, las disfunciones cerebrales del TDAH pueden implicar diferentes circuitos sin que necesariamente se afecten las funciones ejecutivas. Así, se ha propuesto que algunos pacientes también presentarían alteraciones en la motivación, en la coordinación motora y en la percepción del tiempo (Banaschewski et al. 2005).

Se ha desarrollado un nuevo modelo explicativo de la fisiopatología del TDAH, conocido como el modelo dual de las funciones ejecutivas (FE) cognitivas y motivacionales (Sonuga-Barke 2005). Las FE cognitivas se refieren a procesos cognitivos que se ocupan de la conducta dirigida a objetivos, planificación y ejecución de tareas. Las FE motivacionales se relacionan a procesos de recompensa e impulso en la realización de acciones. Las FE cognitivas se han relacionado con un circuito cerebral dopaminérgico dorsal, mientras que las FE motivacionales se han asociado a un circuito ventral mesolímbico, también dopaminérgico, que conectaría el córtex prefrontal y el estriado.

Figura 2. Modelo funciones ejecutivas

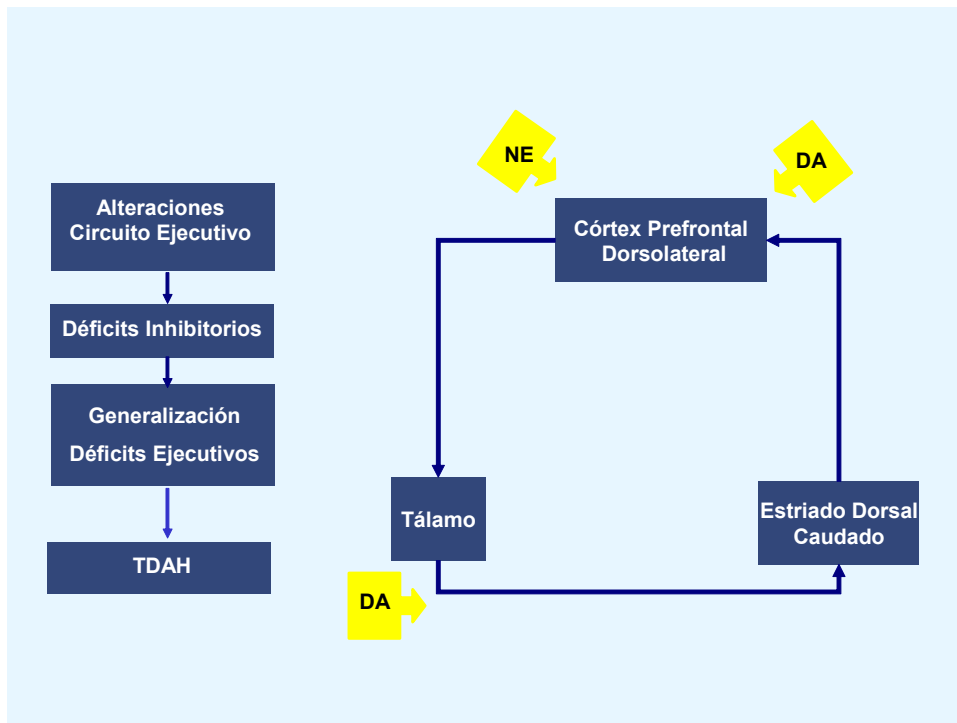
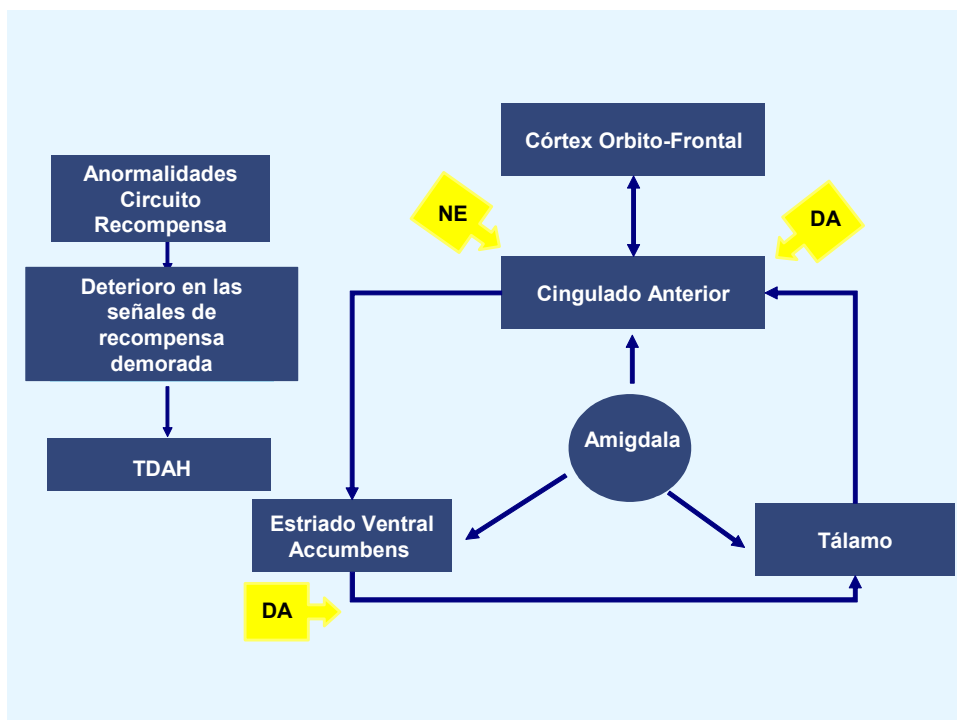


Figura 3. Modelo motivacional



En este sentido, el modelo dual propone alteraciones en estos circuitos, que clásicamente se consideraban funcional y anatómicamente distintos. Sin embargo, actualmente se ha observado que la información se puede propagar de un circuito a otro a través de conexiones talámico-córtico-talámicas (Zahm 1999) y estriado-nigro-estriatales (Haber et al. 2000) ofreciendo así una explicación anatómica a la influencia que ejercen las FE motivacionales sobre las cognitivas y viceversa (Sonuga-Barke 2005). De ahí que se suponga que funcionalmente los procesos de las FE motivacionales y los de las FE cognitivas se influyen mutuamente.

La mayor parte de las investigaciones neuropsicológicas y de neuroimagen, tanto en adultos como en niños, se han dirigido al estudio de las FE cognitivas, que se han considerado como la sintomatología neuropsicológica central, y para algunos autores única, del TDAH. De estos estudios se deriva la existencia de importantes similitudes entre ambos grupos. Es decir, los adultos, al igual que los niños con TDAH presentan déficits neuropsicológicos en tareas de memoria de trabajo, atención sostenida y control inhibitorio (Frazier et al. 2004; Schoechlin and Engel 2005; Seidman et al. 1998; Tucha et al. 2008).

1.4.2.2. *Neuroimagen del TDAH*

Los trabajos de neuroimagen estructural han puesto de manifiesto que los niños con TDAH tienen una disminución del volumen cerebral total en comparación a los controles sin el trastorno (Carmona et al. 2005; Castellanos et al. 1996; Castellanos et al. 2002). Se ha calculado una reducción entre el 4,7% y el 5%. Los trabajos de neuroimagen estructural se han centrado en los circuitos implicados a nivel teórico en la fisiopatología del TDAH. Se ha observado una reducción del núcleo caudado, del globo pálido, del cerebelo y del cuerpo calloso (Berquin et al. 1998; Castellanos et al. 1994b; Durston et al. 2004; Tremols et al. 2008). Sin embargo, existen controversias sobre las diferencias de tamaño en función de la localización hemisférica (derecha o izquierda). Se ha observado una agregación familiar de las alteraciones estructurales, de forma que los familiares sin TDAH también presentan con mayor frecuencia las citadas alteraciones. En cambio, la reducción de tamaño del cerebelo parece ser

exclusiva de los sujetos afectados, ya que los familiares sin el trastorno no muestran alteraciones del tamaño cerebelar (Castellanos et al. 2003; Durston et al. 2004). La combinación de estudios de neuroimagen estructural y de genética molecular han mostrado una relación entre el gen *DAT1*, que se expresa principalmente en los ganglios basales, y el volumen del núcleo caudado, y el gen *DRD4*, localizado fundamentalmente en el córtex prefrontal, y el volumen de la materia gris prefrontal, en pacientes con TDAH, sus familiares no afectados y los controles (Durston et al. 2005).

Respecto a los estudios de neuroimagen funcional, se ha observado mediante un trabajo con SPECT una hipoperfusión e hipofuncionamiento de las regiones estriatales en niños con TDAH en comparación con los controles (Lou et al. 1989). Precisamente, se ha propuesto como uno de los signos cardinales del trastorno, la disminución de la actividad estriatal. Mediante el empleo de la PET se han puesto de manifiesto en adultos con TDAH, diferencias en el metabolismo de la glucosa en el córtex prefrontal y premotor respecto al grupo control (Zametkin et al. 1990). La investigación de las bases biológicas del TDAH ha mostrado un especial interés por el funcionamiento del sistema dopaminérgico. En este sentido, se ha observado un incremento del 70% de la densidad del transportador presináptico de dopamina en adultos con TDAH respecto a los controles (Dougherty et al. 1999). Este aumento de la densidad parece modularse a la baja con el tratamiento con metilfenidato (Dresel et al. 2000; Krause et al. 2000).

La memoria de trabajo, la atención sostenida y el control inhibitorio son los procesos más utilizados en el estudio de la neuroanatomía funcional de los adultos con TDAH (Bush et al. 1999; Bush et al. 2008; Rubia et al. 2000; Valera et al. 2005), obteniendo resultados muy similares a los observados en población infantil que apuntan a alteraciones frontoestriatales (Bush et al. 2005; Makris et al. 2008). Sin embargo, es difícil saber hasta qué punto los estudios en población infantil y en adultos son comparables, ya que el número de artículos publicados en TDAH adulto dista mucho de la enorme cantidad de investigaciones realizadas en TDAH infantil (Bush et al. 2005). Curiosamente, pese a que hay convergencia entre TDAH infantil y adulto en cuanto a los hallazgos neuropsicológicos y de neuroimagen funcional, se ha observado que ciertas alteraciones neuroanatómicas típicamente relacionadas con el TDAH se normalizan con la edad (Castellanos et al. 2002; Shaw et al. 2007), remarcando la

necesidad de profundizar en el conocimiento de las bases cerebrales subyacentes a aquellos sujetos en los que el trastorno perdura en la vida adulta. Las técnicas de RM funcional han encontrado una disfunción del cíngulo anterior en adultos con TDAH mediante la realización del Test de Stroop. Los pacientes no activaban correctamente el cíngulo anterior en comparación a los controles (Bush et al. 1999). Diferentes trabajos con RM funcional muestran una hipofunción del córtex cíngulo anterior dorsal en el TDAH en tareas de control de la inhibición (Bush et al. 2005). Los resultados de los estudios de neuroimagen funcional son consistentes con los hallados en los estudios estructurales, implicando en la fisiopatología del TDAH la circuitería fronto-subcortical. En definitiva, puede afirmarse que el conocimiento de las bases neurales del TDAH adulto está todavía en sus inicios. Es más, no hay ningún estudio que haya abordado la interacción entre los circuitos de las FE cognitivas y motivacionales, a pesar de considerarse ya un eje central en los déficits del TDAH. De hecho, sólo se dispone de dos estudios que hayan examinado el circuito de las FE motivacionales aisladamente (Scheres et al. 2007; Strohle et al. 2008). Ambos hallaron una disminución en el estriado ventral que correlacionaba negativamente con los síntomas de hiperactividad e impulsividad, es decir, a mayor impulsividad menor activación del estriado ventral. Sin embargo la muestra de estos estudios era pequeña ($n < 12$) y los grupos no homogéneos en cuanto a las variables de medicación.

Otro aspecto central en la comprensión de la fisiopatología del TDAH es la respuesta clínica a la administración de psicoestimulantes, como el metilfenidato, y su relación con la mejora de la sintomatología (O'Gorman et al. 2008). Se sabe que los efectos del metilfenidato son dependientes de cada individuo y parcialmente condicionados por el estado del sistema dopaminérgico (Ludolph et al. 2008). Volkow et al. demostraron que la amplitud y dirección de los efectos del metilfenidato en el metabolismo regional de la dopamina dependen del estado de los circuitos cerebrales de las FE cognitivas y motivacionales (Volkow et al. 1997). En consecuencia, la buena/mala respuesta del metilfenidato y la integridad de las FE cognitivas/motivacionales parecen tener la misma base bioquímica.

1.4.2.3. Neurofisiología del TDAH

Los estudios neurofisiológicos han sugerido diferencias entre pacientes con TDAH y controles en diferentes parámetros del EEG. El TDAH se asocia a un incremento de la onda theta, a un descenso de las ondas alfa y beta, y a un incremento del ratio theta/beta y theta/alfa (Barry et al. 2003a). Los trabajos con potenciales evocados indican que la amplitud de N2 y de P3 es menor en niños con TDAH que en los controles (Barry et al. 2003b; Overtoom et al. 2002; Verbaten et al. 1994). Mediante la utilización de un actígrafo se ha observado que los adultos con TDAH en comparación a los controles, muestran mayor actividad durante el día y más problemas en el sueño (Boonstra et al. 2007). Los resultados de los estudios neuropsicológicos apoyan también la hipótesis de que existe una correlación entre las disfunciones ejecutivas y el TDAH, independientemente de la edad y del género (Boonstra et al. 2005).

Las áreas y circuitos cerebrales donde se han observado disfunciones en los pacientes con TDAH son especialmente ricas en catecolaminas, como dopamina y noradrenalina. Estos neurotransmisores se han relacionado de forma directa con el mecanismo de acción de fármacos eficaces en el tratamiento del TDAH. Por otra parte, un modelo animal con ratas utilizado en el estudio del TDAH se basa en la producción de una lesión en las vías dopaminérgicas, mediante 6-hidroxidopamina, lo que provoca síntomas de hiperactividad en las ratas (Russell 2007b). En monos se emplea otro modelo que provoca disfunciones cognitivas, mediante una alteración en la neurotransmisión catecolaminérgica, a través de la administración crónica de dosis bajas de la neurotoxina (1-metil-4-fenil--1,2,3,6 tetrahidropiridina (MPTP) (Faraone 2004).

Tanto la dopamina como la noradrenalina, son importantes para el funcionamiento correcto del córtex prefrontal y del cíngulo anterior, áreas relacionadas con la inhibición y con la atención (Biederman and Faraone 2005; Pliszka et al. 1996). A pesar de los resultados que relacionan estos dos neurotransmisores con el TDAH, los estudios centrados en los metabolitos catecolaminérgicos y las enzimas, tanto en suero como líquido cefalorraquídeo, muestran resultados dispares (Faraone and Biederman 1998; Pliszka et al. 1996; Zametkin and Rapoport 1987). Otros sistemas de

neurotransmisión, como el serotoninérgico y el nicotínico, también se han relacionado con el sistema dopaminérgico y el TDAH (Faraone and Biederman 1998; Livingstone et al. 2009; Winterer et al. 2007). En términos generales, se considera que en el TDAH existe una desregulación de las catecolaminas más que un déficit de las mismas. Así pues, se ha sugerido que el mal funcionamiento cognitivo de los sujetos con TDAH se debe a un estado hipodopaminérgico en el córtex prefrontal, mientras que la hiperactividad estaría asociada a un estado hiperdopaminérgico en el estriado (Solanto 2002). Por otra parte, podría existir un desequilibrio en la actividad relativa de las monoaminas, de forma que existiría una alta actividad dopaminérgica relativa a la actividad noradrenérgica y una baja actividad dopaminérgica relativa a la actividad serotoninérgica (Oades 2002).

1.4.3. Bases genéticas del TDAH

1.4.3.1. Estudios de heredabilidad

A pesar de las investigaciones realizadas y del conocimiento de factores asociados a la presencia del TDAH, en la actualidad las causas del TDAH no se conocen. Aun así, existe una fuerte evidencia de que el TDAH tiene un marcado componente genético (Wallis et al. 2008). Se considera que el TDAH es un trastorno complejo con una base poligénica, donde la contribución aditiva de varios genes de efecto menor puede intervenir en la expresión del trastorno y a la vez interactuar con los factores ambientales descritos en el anterior apartado (Comings et al. 2000; Thapar et al. 2007a). Así, la acción combinada de variantes polimórficas funcionales en un cierto número de genes crearía una susceptibilidad al trastorno que no se expresaría en todos los ambientes (Bayes et al. 2005). Las evidencias sobre la elevada influencia de los factores genéticos en el TDAH se derivan de estudios familiares, estudios de gemelos y estudios de adopción (Faraone et al. 1991; Faraone and Doyle 2000; Ramos-Quiroga et al. 2007; Shelton et al. 2007; Thapar et al. 1999).

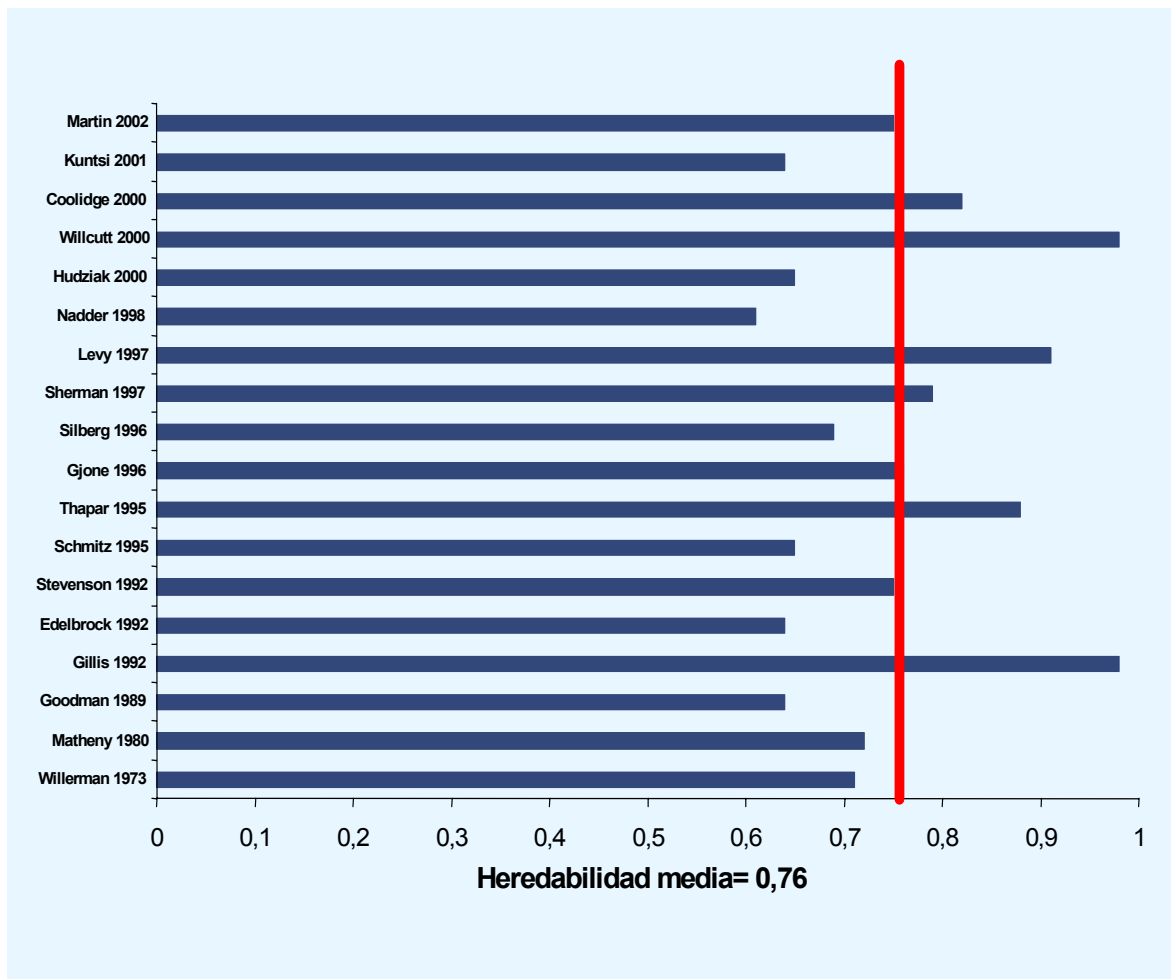
Los **estudios familiares** detectan una mayor frecuencia de TDAH en familias donde hay un miembro afectado con el trastorno que en aquellas sin miembros con TDAH .

Los familiares de primer grado (padres o hermanos) de pacientes con TDAH muestran un riesgo incrementado de presentar también el trastorno (Biederman et al. 1992; Biederman et al. 1990a; Biederman et al. 1991a; Cantwell 1972; Faraone et al. 1991; Frick 1991; Hechtman 1996; Manshadi et al. 1983; Morrison and Stewart 1971; Pauls et al. 1986; Schachar and Wachsmuth 1990; Welner et al. 1977). Los estudios muestran que los hermanos o padres de pacientes tienen un riesgo incrementado de TDAH, con un rango de, entre dos y ocho veces más que los sujetos sin familiares con el trastorno (Faraone and Biederman 1998). En el mismo sentido, se ha descrito que los hermanastros de pacientes con TDAH presentan un menor riesgo de TDAH en comparación a los hermanos con ambos padres biológicos comunes, lo que apoya la idea de una mayor influencia genética en el TDAH que no ambiental (Goodman and Stevenson 1989b). De forma global, el riesgo relativo de TDAH en los familiares de primer grado de los pacientes con el trastorno es entre 4,0 y 5,4 (Faraone et al. 2000c).

Los **estudios genéticos con gemelos** se iniciaron con el objetivo de poder dilucidar mejor la base genética del trastorno, ya que los estudios familiares no pueden discernir si es el ambiente familiar o los factores genéticos, lo que predispone en mayor o menor medida a la aparición de un TDAH. Estos estudios han demostrado de forma consistente una significativa participación de los factores genéticos en la varianza del TDAH y han permitido conocer el grado de heredabilidad del trastorno (Faraone et al. 2005; Thapar et al. 2007b). Los estudios de gemelos ofrecen valores de concordancia entre el 50% y el 80% en gemelos monozigóticos, y del 30-40% en gemelos dizigóticos, (Ramos-Quiroga et al. 2007; Thapar et al. 2007b). Las diferencias que se observan entre los estudios pueden estar principalmente determinadas por los instrumentos de evaluación utilizados y no tanto por diferencias reales en la heredabilidad (Derks et al. 2008; Hay et al. 2007; Polderman et al. 2007).

En un análisis conjunto de 20 estudios sobre gemelos, realizados en diferentes contextos culturales, se ha estimado la heredabilidad del TDAH en un 76% (Faraone et al. 2005). Esto supone que el TDAH es uno de los trastornos psiquiátricos con mayor heredabilidad, como se puede observar en la Figura 4.

Figura 4. Heredabilidad del TDAH



Se ha descrito una mayor heredabilidad para los síntomas de hiperactividad-impulsividad (88%) que para los de inatención (79%) (McLoughlin et al. 2007). Estos resultados están en la misma línea que otros trabajos (Goodman and Stevenson 1989a; Waldman 1996). Los estudios poblacionales con gemelos han permitido observar que existe una sobreposición a nivel genético de los síntomas de inatención y los de hiperactividad; ambas dimensiones comparten factores genéticos y a la vez presentan diferencias genéticas (McLoughlin et al. 2007). También han aportado evidencias sobre la importancia del estudio de endofenotipos, ya que en hermanos gemelos dizigóticos discordantes para el TDAH (uno presenta el trastorno y el otro no) se ha observado que los hermanos sanos presentan un peor rendimiento en funciones ejecutivas que los sujetos controles sanos (Bidwell et al. 2007).

Los **estudios de adopción** también han encontrado una etiología genética en el TDAH. Si los estudios con gemelos permiten estudiar mejor la predisposición genética con respecto a los trabajos familiares, los de adopción han permitido observar cómo los factores ambientales tienen un menor peso respecto a la carga genética. Los resultados han sido congruentes con los anteriores estudios, observándose una alta implicación de los factores genéticos. La frecuencia del TDAH es mayor en los familiares biológicos de los sujetos con TDAH que en los familiares adoptivos (Alberts-Corush et al. 1986; Cantwell 1975; Cunningham et al. 1975; Morrison and Stewart 1973; Sprich et al. 2000). En el estudio de Sprich et al. se observó que el 6% de los padres adoptivos de niños con TDAH cumplían criterios de TDAH, mientras que la frecuencia fue del 18% en los padres biológicos y del 3% en los padres biológicos del grupo control (Sprich et al. 2000). Según algunos autores, una limitación de estos estudios es el pequeño tamaño de las muestras incluidas pero, a pesar de ello, los resultados son similares a los estudios familiares y de gemelos, poniendo de manifiesto una alta contribución de los factores genéticos en el TDAH (McMahon 1980; Thapar et al. 2007b).

Los estudios genéticos que se han comentado (familiares, gemelos y adopción), a parte de demostrar la contribución de factores genéticos en el TDAH, han aportado evidencias de la validez del diagnóstico del TDAH en adultos. Como sugieren algunos autores, si el diagnóstico del TDAH en adultos es válido, es de esperar que los hijos de adultos con TDAH muestren un riesgo más elevado de presentar TDAH (Faraone et al. 1999b). En diferentes estudios se ha observado un mayor riesgo de padecer el trastorno en hijos de adultos con TDAH que entre familiares de niños con TDAH (Biederman et al. 1995a; Manshadi et al. 1983). Por ejemplo, los hijos de adultos con TDAH presentaron en un 57% de los casos TDAH y los hermanos de niños con el trastorno un 15% (Biederman et al. 1995a). De alguna forma, los pacientes que evolucionan hasta la edad adulta con el trastorno parecen exhibir una mayor carga genética que aquellos en los que el TDAH remite en la adolescencia (Biederman et al. 1998a). En un estudio se observó que los padres de niños con TDAH persistente en la adolescencia presentaban un riesgo 20 veces superior de presentar TDAH respecto a los padres de los controles, mientras que en los que el trastorno remitía en la adolescencia, los padres presentaban un riesgo de TDAH sólo 5 veces superior al

grupo control. En el mismo sentido, los hermanos de sujetos con TDAH persistente muestran un riesgo 17 veces superior al grupo control de tener el trastorno y en los que el TDAH remite con la edad, los hermanos presentan un riesgo 4 veces superior a los hermanos del grupo control (Faraone et al. 2000c). Por otra parte, en las familias en que existen adultos con TDAH, se observa una mayor agregación familiar (Faraone et al. 2000a)

La implicación de los factores genéticos en la etiología del TDAH parece evidente según los resultados de los trabajos que se han comentado. El siguiente aspecto a revisar son las aportaciones de los **estudios de genética molecular**. Durante los últimos años ha existido una importante proliferación de trabajos centrados en la identificación específica de polimorfismos genéticos o de loci génicos implicados en el TDAH. Existen diferentes metodologías para este fin, como los estudios de asociación y los estudios de ligamiento.

1.4.3.2. *Estudios de asociación*

Los **estudios de asociación** son métodos no paramétricos que permiten la identificación de los genes de susceptibilidad implicados en las enfermedades complejas. Se utilizan en el análisis de polimorfismos situados en genes candidatos, en regiones cromosómicas de interés (p.ej. segmentos genómicos que han sido previamente identificados como candidatos mediante estudios de ligamiento genético) o incluso cubriendo la totalidad del genoma. Este tipo de estrategias se basan en la comparación mediante tablas de contingencia de las frecuencias alélicas o genotípicas de un determinado marcador entre un grupo de individuos afectados y un grupo de controles no emparentados. En este caso se habla de estudios de asociación de tipo caso-control o poblacional. Existe otra modalidad de asociación, los estudios de tipo familiar, que difieren en el tipo de muestras utilizadas (individuo afecto y progenitores) y en la comparación que se lleva a cabo (alelos de los progenitores que se transmiten al individuo afecto vs alelos no transmitidos). Los estudios de asociación con genes candidatos requieren un conocimiento previo de las bases biológicas del trastorno, lo que puede significar una limitación. Por este motivo, y gracias a los avances

tecnológicos, se han desarrollado durante los últimos años los **estudios de asociación a escala genómica (GWAS, Genome-Wide Association Studies)**. Los GWAS permiten la identificación de factores de riesgo genético sin una hipótesis previa de los mecanismos patogénicos subyacentes, mediante el estudio de centenares de miles o millones de SNPs que cubren prácticamente la totalidad del genoma humano (Albayrak et al. 2008; Neale et al. 2008).

Desde la publicación en el año 1995 del primer estudio de asociación con genes candidatos en TDAH, se han publicado múltiples estudios (Cook et al. 1995; Faraone et al. 2005). En un primer momento el interés se centró en el sistema dopaminérgico, en concreto el gen del transportador de dopamina (*DAT1*) y en el receptor D4 de dopamina (*DRD4*), por su implicación en el mecanismo de acción de los psicoestimulantes empleados en el tratamiento del TDAH (Cook et al. 1995; LaHoste et al. 1996). Posteriormente se han estudiado otros genes (*DRD5, DRD3, DRD2, DRD1, TH, DDC, COMT, DBH, 5-HTTLPR, 5-HTR1B, 5-HTR2A, SNAP-25, TPH, MAOA, MAOB, NET1, ADRA1C, ADRA2A, ADRA2C, CHRNA47, CHRNA4, BDNF, GRIN1, 2A-D*) y se han ampliado los posibles sistemas de neurotransmisión implicados (Dorval et al. 2007; Waldman and Gizer 2006; Xu et al. 2007). En la Tabla 8 se muestran los resultados de diferentes metaanálisis y agrupación de estudios de los principales genes candidatos evaluados mediante estudios de asociación (Curran et al. 2005; Cheuk and Wong 2006; Faraone et al. 2001b; Faraone et al. 2005; Kent et al. 2002; Li et al. 2006a; Lowe et al. 2004; Maher et al. 2002; Purper-Ouakil et al. 2005; Thapar et al. 2007b).

Tabla 8. Resultados de los metaanálisis y agrupación de estudios de genes candidatos en el TDAH.

Gen	Autor	Diseño	N estudios	OR	IC 95%	p
DRD4 48bp VNTR						
	Faraone 2001	CC	8	1,9	1,5 - 2,2	<0,001
	Faraone 2001	EF	14	1,4	1,1 - 1,6	0,02
	Maher 2002	EF	13	1,41	1,20 - 1,64	0,00002
	Faraone 2005	EF	NA	1,13	1,03 - 1,24	NA
	Faraone 2005	CC	NA	1,45	1,27 - 1,65	NA
	Li 2006	EF y CC	33	1,34	1,23 - 1,45	2×10^{-12}
DAT1 480bp VNTR						
	Purper-Ouakil 2005	NA	13	1,19	0,99 - 1,41	0,21
	Li 2006	EF y CC	23	1,04	0,98 - 1,11	0,20
	Maher 2002	EF	11	1,27	0,99 - 1,62	0,06
	Curran 2005	EF	9	1,15	NA	0,06
	Faraone 2005	EF	NA	1,13	1,11 - 1,59	NA
DRD5 148bp CA(n) marcador microsatélite						
	Li 2006	EF y CC	9	1,34	1,21 - 1,50	8×10^{-8}
	Maher 2002	EF	5	1,57	1,25 - 1,96	0,00008
	Lowe 2004	EF	14	1,24	1,12 - 1,38	0,00005
COMT val^{88met}						
	Cheuk 2006	EF y CC	11	0,99	0,88 - 1,12	0,87
SNAP-25 (T1065G)						
	Faraone 2005	EF	NA	1,19	1,03 - 1,38	NA
5HTR1B (G861C)						
	Faraone 2005	EF	NA	1,44	1,14 - 1,83	NA
DβH						
	Faraone 2005	CC	NA	1,33	1,11 - 1,59	NA
5-HTTLPR						
	Faraone 2005	CC	NA	1,31	1,09 - 1,59	NA
	Kent 2002	EF	3	1,33	1,06 - 1,66	0,01

CC: caso-control; EF: estudios familiares; OD: odds ratio; IC: intervalo de confianza; NA: datos no aportados.
Tabla tomada de Thapar et al. 2007b.

Se han realizado un total de cinco GWAS en TDAH, aunque cuatro de ellos se basan en la misma muestra del consorcio IMAGE o International Multicentre ADHD GENetics (Brookes et al. 2006a), formada por 958 trios de padres e hijos caucásicos (Lasky-Su et al. 2008a; Lasky-Su et al. 2008b; Neale and Faraone 2008; Sonuga-Barke et al. 2008). El quinto trabajo es un GWAS de casos y controles basado en la técnica de mezcla de muestras de ADN o DNA pooling, que incluye 343 adultos caucásicos con TDAH y 304 controles. Los resultados de estos estudios no han hallado SNPs que superen los restrictivos niveles de significación estadística que se precisan para los estudios a escala genómica (Lesch et al. 2008; Neale et al. 2008). A pesar de los resultados, se considera que este tipo de estudios son los que pueden aportar más datos respecto a la genética molecular del TDAH, cuando se disponga de muestras homogéneas de miles de pacientes. Esto será posible a partir de los grandes consorcios internacionales como el Psychiatric GWAS Consortium, que engloba a investigadores de 11 países y próximamente llevará a cabo un GWAS con más de 4.000 casos de TDAH.

1.4.3.3. Estudios de ligamiento genético

Los **estudios de ligamiento** tienen el objetivo de identificar *loci* genéticos de susceptibilidad en familias, típicamente con varios hijos afectados. De esta forma es posible conocer regiones cromosómicas específicas asociadas a la enfermedad y extrapolar los genes que se incluyen en ellas. De forma similar a los estudios de asociación genética, estos trabajos pueden centrarse en genes o regiones candidatas o, por el contrario, analizar el genoma completo, en cuyo caso no sería necesaria una hipótesis predeterminada o un conocimiento previo de la fisiopatología del trastorno. Los estudios de ligamiento se basan en la premisa de que los hermanos comparten el 50% de su genoma, que han heredado de sus padres, de forma que el hecho de que ciertos alelos sean compartidos con mayor frecuencia de la esperada por los hermanos afectados comparado con los sanos sugeriría la existencia de un *locus* o *loci* de susceptibilidad. La fuerza estadística del ligamiento genético se mide con el valor de LOD (*Logarithm of the odds* o logaritmo de probabilidades). Se considera que un LOD superior o igual a 3,6 es una evidencia definitiva de ligamiento y entre 2,2 y 3,6 es indicación de ligamiento sugestivo, por lo que valores inferiores a 2,2 no serían sugestivos de ligamiento (Albayrak et al. 2008). Estos estudios pueden servir de plataforma para posteriores estudios de asociación centrados en las regiones identificadas. La interpretación de los resultados estará limitada por el tamaño de la cohorte en estudio y el tamaño del efecto de los genes subyacentes (Albayrak et al. 2008).

Se han publicado un total de nueve estudios de ligamiento a gran escala desde el año 2002, pero los resultados no han sido muy positivos, ya que los *loci* comunes entre ellos muestran una débil significación estadística (Neale et al. 2008; Zhou et al. 2008a; Zhou et al. 2008b). Probablemente ello es debido a varios factores, como las deficiencias en el tamaño muestral o la escasa capacidad de detectar factores genéticos de efecto menor (Neale et al. 2008; Wallis et al. 2008; Zhou et al. 2008b). Este último factor es especialmente relevante en el caso del TDAH, ya que seguramente se trata de un trastorno con una elevada heterogeneidad genética. Por ello, a pesar de los escasos resultados, los *loci* señalados pueden estar implicados en el TDAH a través de genes de efecto menor (Faraone et al. 2008). Por este motivo se

ha realizado un metaanálisis de estudios de ligamiento a escala genómica (*genome scan meta-analysis*) de siete estudios publicados, donde se observó una asociación intensa con el *locus* 16q23 (Zhou et al. 2008b). En la Tabla 9 se muestran los diferentes estudios de ligamiento a escala genómica (Asherson et al. 2008; Hebebrand et al. 2006; Romanos et al. 2008; Thapar et al. 2007b; Zhou et al. 2008a) .

Tabla 9. Loci significativos en los estudios de ligamiento a gran escala

Cr.	Ogdie 2003, 2004, 2006	Bakker 2003	Arcos- Burgos 2004	Hebebrand 2006	Heiser 2007	Romanos 2008	Asherson 2008	Zhou 2008	Faraone 2008
1p36								3,5	
5p13	2,55 3,67*								
5q13						4,16			
5p17				2,59	2,57				
6q12	3,30								
7p13		3,04							
8q11									1,85
9q22							2,13		
14q12						3,30			
15q15		3,54							
15q21									1,81
16q23							3,1		
16p13	3,73								
17p11	3,63		1,42						

Valores en LOD (2,2-3,6: evidencia sugestiva, superior o igual a 3,6 evidencia definitiva); * combinadas las muestras de Ogdie y Barkker.

1.4.3.4. Interacción entre genes y ambiente

Durante los últimos años se ha incrementado el interés por reducir la heterogeneidad del TDAH, mediante el estudio de subgrupos clínicos, la identificación alternativa de fenotipos relacionados con el TDAH y de forma especial, el estudio de las **interacciones entre genes y ambiente** (Caspi et al. 2008; Nigg et al. 2005; Sonuga-Barke 2005; Thapar et al. 2007a). La relación recíproca que se puede observar entre genes y ambiente, puede significar que el aumento del riesgo de presentar un trastorno asociado con un gen se observe de forma más intensa para individuos expuestos a riesgos ambientales específicos (Rutter et al. 2006). Ello puede significar que una

determinada relación de un gen con el trastorno se manifieste únicamente en los individuos expuestos a un factor ambiental concreto (Caspi et al. 2003; Kahn et al. 2003). En el TDAH se han realizado diferentes estudios que evalúan esta relación entre genes y ambiente. Se ha estudiado la interacción entre la exposición prenatal a nicotina (Becker et al. 2008; Kahn et al. 2003; Neuman et al. 2007) y alcohol (Brookes et al. 2006b) encontrándose una interacción entre los polimorfismos de genes dopaminérgicos y el aumento de los síntomas de TDAH. La exposición prenatal a nicotina también se ha relacionado con el gen *CHRNA4* del sistema nicotínico, observándose un mayor riesgo de presentar un TDAH tipo combinado de intensidad grave (Todd and Neuman 2007). Un estudio reciente evaluó la interacción entre polimorfismos de los genes *DRD4*, *DAT1*, *DRD5*, *5-HTT* y la asociación con TDAH y los consumos de tabaco y alcohol durante el embarazo y el bajo peso al nacer (Langley et al. 2008). No se observaron interacciones entre los genes y los factores ambientales estudiados. Sin embargo, los resultados sugieren que el bajo peso al nacer y el consumo de tabaco durante el embarazo pueden interaccionar con los genes *DRD5* y *DAT1* y predisponer a la presencia de síntomas de conducta antisocial (Langley et al. 2008). El ambiente familiar también se ha postulado como un modulador del riesgo genético (Pressman et al. 2006; Propper et al. 2007; Sonuga-Barke et al. 2008; Van Ijzendoorn and Bakermans-Kranenburg 2006; Waldman 2007). La relación existente entre los estresores vitales y los síntomas de TDAH ha mostrado resultados no concluyentes, observándose en algunos estudios una relación significativa con el gen *5-HTT* (Muller et al. 2008; Retz et al. 2008a), mientras que en otro estudio no se observó relación con los genes *COMT* y *NET* (Retz et al. 2008b). También se ha evaluado la asociación entre estresores vitales o adversidad psicosocial con el gen *DAT1*. Se ha descrito que los adolescentes que han crecido en ambientes con mayor adversidad psicosocial y que son portadores de los genotipos 10/10 o 6/6 para los polimorfismos de tipo VNTR (*Variable Number of Tandem Repeats* o número variable de repeticiones en tándem) situados, respectivamente, en la región no traducida 3' o en el intrón 8 del gen *DAT1* muestran mayores puntuaciones de inatención e hiperactividad que los adolescentes con otros genotipos o que vivieron en condiciones sociales menos adversas. Estos resultados sugieren que el gen *DAT1* afecta únicamente a aquellos individuos expuestos a situaciones de adversidad social (Laucht et al. 2007).

1.4.3.5. Genética del TDAH en adultos

La mayor parte de estudios publicados en genética molecular del TDAH se ha realizado en muestras infantiles. Hasta la fecha había recibido poca atención en este campo la **persistencia del TDAH en adultos**. Sin embargo, durante los últimos dos años, se ha apreciado un notable incremento de las publicaciones centradas en TDAH de adultos. Se han llevado a cabo diversos estudios de asociación con genes candidatos y el GWAS anteriormente comentado. Habitualmente se han seleccionado genes y polimorfismos que se han visto previamente asociados en muestras infantiles, principalmente del sistema dopaminérgico. Así, el primer trabajo publicado con TDAH en adultos fue en el año 1997, observándose en un estudio de casos y controles una asociación significativa con un alelo de 7 repeticiones de 48-bp en un polimorfismo de tipo VNTR situado en el exón 3 del gen del receptor dopaminérgico D4 (*DRD4*) (Sunohara et al. 1997). En otros estudios se ha replicado la asociación con este alelo del gen *DRD4* en adultos (Faraone et al. 1999a; Muglia et al. 2000). Contrariamente, en un trabajo de seguimiento hasta la edad adulta de niños diagnosticados con TDAH, no se ha encontrado una asociación significativa con el gen *DRD4* (Barkley et al. 2006b). En el estudio con la muestra más grande (358 casos y 340 controles) que ha estudiado el gen *DRD4* los resultados también han sido negativos (Johansson et al. 2008). A nivel neuropsicológico, este gen se ha relacionado en adultos con habilidades en la memoria verbal (Boonstra et al. 2008). En un estudio reciente se ha asociado en adultos sanos la presencia del alelo de 7 repeticiones del VNTR del exón 3 del gen *DRD4* con asumir mayor riesgo económico (Dreber et al. 2009). Esta es una característica frecuente de los adultos con TDAH, que suelen presentar dificultades con el manejo del dinero. Por otra parte, en el primer estudio de neuroimagen genética en adultos con TDAH se ha observado que el alelo de 7 repeticiones del VNTR del exón 3 del gen *DRD4* se asocia con reducciones volumétricas en el córtex prefrontal dorsolateral y cerebelo en los pacientes con TDAH sin trastorno bipolar (n=24), mientras que en los pacientes con TDAH y trastorno bipolar comórbido (n=19) y en los controles no existe esta relación (Monuteaux et al. 2008). Este estudio preliminar pone de relieve la modulación que puede ejercer el gen *DRD4* en áreas anatómicas relacionadas con el trastorno y está en la misma línea de otros trabajos que sugieren que el TDAH en el contexto de un

trastorno bipolar puede ser un subtipo genéticamente distinto, con alteraciones neuroanatómicas diferentes (Biederman et al. 2008; Faraone et al. 2001a).

Otro gen ampliamente estudiado en muestras de adultos ha sido *DAT1* o *SLC6A3*, que codifica para el transportador de dopamina y, especialmente, un polimorfismo de tipo VNTR con una unidad de repetición de 40 bp situado en el exón 3. El primer estudio realizado con este polimorfismo no encontró ninguna relación con el trastorno en adultos (Muglia et al. 2002a), al igual que los realizados posteriormente en Alemania con una muestra de 122 pacientes y 174 controles adultos (Bruggemann et al. 2007) y en Noruega (Johansson et al. 2008). En cambio, los trabajos holandeses y el de Barkley han descrito una relación significativa con el genotipo 9/10 del gen *DAT1* (Barkley et al. 2006b; Franke et al. 2008; Kooij et al. 2008; Rommelse et al. 2008). Asimismo, ambos grupos de investigadores han encontrado una asociación entre el rendimiento en diferentes tareas neuropsicológicas y varios polimorfismos del gen *DAT1* (Barkley et al. 2006b; Boonstra et al. 2008). En otro estudio, que incluía dos muestras poblacionales diferentes (2.232 y 1.037 sujetos), se ha observado que los pacientes con TDAH que presentaban a la vez el genotipo 10/10 para el VNTR del exón 3 del gen *DAT1* y el alelo de 7 repeticiones del gen *DRD4* mostraban un coeficiente intelectual más bajo respecto aquellos sin uno de los dos (Mill et al. 2006). A su vez, la presencia de los dos alelos confería un mayor riesgo de peor evolución clínica en la edad adulta (Mill et al. 2006). Se ha investigado la influencia de polimorfismos del gen *DAT1* sobre la disponibilidad estriatal del transportador de dopamina mediante un estudio con SPECT en una muestra de 29 adultos, sin observarse una relación con el genotipo 10/10 del polimorfismo VNTR del exón 3 (Krause et al. 2006). Algunas posibles explicaciones para la disparidad de resultados obtenidos en la búsqueda de genes específicamente asociados con el TDAH en adultos son las muestras pequeñas de los estudios, el efecto no controlado de factores ambientales y la posible heterogeneidad genética y clínica del trastorno.

También se ha evaluado la relación con genes de otros receptores y enzimas dopaminérgicos. El receptor D3 se ha implicado en el control del comportamiento motor en modelos animales, pero en un estudio de asociación familiar con 39 adultos y sus padres, no se ha encontrado relación entre el trastorno y el polimorfismo p.Ser9Gly del

gen *DRD3* (Muglia et al. 2002b). El receptor D5 también ha sido estudiado en una muestra amplia de adultos en Noruega, observándose una asociación significativa con el gen *DRD5*, principalmente en los pacientes con síntomas de inatención o combinados y en los de género masculino (Johansson et al. 2008). Otro trabajo ha evaluado el gen *DRD5* mediante un estudio de asociación familiar con 119 adultos con TDAH y una réplica de 88 casos y 88 controles, encontrando una relación dudosa, ya que los primeros resultados positivos no se mantuvieron en la réplica (Squassina et al. 2008). El polimorfismo *TaqI* del gen *DBH* ha mostrado resultados dispares en muestras de adultos. En un estudio de Barkley se observó una asociación positiva, mientras que en un estudio de asociación familiar (97 familias nucleares con adulto afectado) que también constaba de una réplica con 112 casos y 112 controles los resultados fueron negativos (Barkley et al. 2006b; Inkster et al. 2004).

El gen de la catecol-O-metiltransferasa (*COMT*) y el del transportador de noradrenalina (*SLC6A2* o *NET1*) han sido evaluados en una muestra de 184 adultos alemanes con TDAH mediante un estudio de asociación, observándose una ligera tendencia respecto a la gravedad de los síntomas en una combinación específica de dos haplotipos de los genes *COMT* y *SLC6A2*, pero no así de forma individual para estos genes (Retz et al. 2008b). En otro estudio de asociación de casos (n=435) y controles (n=383), se ha descrito una relación significativa entre varios polimorfismos del gen *COMT* y los síntomas de hiperactividad-impulsividad mediante el análisis de haplotipos (Halleland et al. 2008). Estos síntomas mostraron una disminución de su intensidad en relación a la presencia de haplotipos del gen *COMT* con menor capacidad funcional (Halleland et al. 2008). Sin embargo, en un estudio de Müller et al. (2008) no se observó asociación con los genes *COMT* y *NET1* en una muestra de 110 adultos con TDAH. Por otra parte, tampoco se ha observado una relación significativa con el gen del receptor adrenérgico alfa 2C (*ADRA2C*) en un estudio de asociación familiar con 128 familias nucleares (De Luca et al. 2004).

Otro gen relacionado con TDAH en adultos es el gen *CLOCK*, que regula el mecanismo del ritmo o “reloj” circadiano. En un primer trabajo llevado a cabo en adultos con el trastorno, mediante un estudio de asociación de 143 casos y 143 controles se ha observado una asociación significativa con el polimorfismo rs1801260 de tipo SNP

(Kissling et al. 2008). Ser portador de uno o dos alelos T se asoció con el número de síntomas del TDAH en la edad adulta y en menor intensidad con los de la infancia. Esta asociación es relevante ya que entre un 70-80% de pacientes adultos con TDAH muestran trastornos del sueño (Kissling et al. 2008).

Recientemente, se ha publicado la existencia de una asociación entre el gen de la sintetasa de óxido nítrico neuronal (*NOS1*) y diversos trastornos impulsivos, como el TDAH en adultos, los trastornos de personalidad cluster B y las conductas auto- y heteroagresivas (Reif et al. 2009). Se reclutó una muestra de 383 sujetos caucásicos adultos con TDAH y 640 controles para la realización de un estudio de asociación, y otra muestra formada por tríos (progenitores e hijo) de 151 sujetos entre 8 y 18 años para llevar a cabo un estudio de asociación familiar. Se observó una asociación estadísticamente significativa con el alelo corto del VNTR situado en el promotor del gen *NOS1* y la presencia de TDAH, independientemente de la comorbilidad con un trastorno cluster B. Además, este alelo se asoció a un descenso en la expresión del gen. Se evaluó también el efecto de este alelo sobre el transcriptoma neuronal, confirmándose su influencia sobre la regulación de otros 25 genes, con un descenso en la transcripción de los mismos en cerebro. También se estudió el efecto del alelo corto del gen *NOS1* sobre el funcionamiento del área prefrontal cerebral en una submuestra de 167 controles, a través de la medida de potenciales evocados durante la realización del CPT. Se observó de forma significativa una menor activación del córtex cingulado anterior en los portadores del citado alelo, sugiriendo una alteración del funcionamiento prefrontal medial en estos sujetos (Reif et al. 2009).

1.4.3.6. *Genética del sistema serotoninérgico y TDAH*

A. La serotonina: naturaleza y función

La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5HT) es un neurotransmisor monoaminérgico con un papel esencial en un amplio rango de funciones biológicas, fisiológicas y conductuales del SNC que incluyen la actividad motora, la conducta alimentaria y sexual, el humor, el sueño, la termorregulación y las actividades respiratorias y cardiovasculares (Halford

and Blundell 2000). La 5HT se sintetiza a partir del aminoácido L-triptófano a través de las enzimas triptófano hidroxilasa (TPH) y descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (AADC o DDC). En las vías catabólicas de degradación de la 5-HT participan las enzimas monamina oxidasa (MAO), aldehidodeshidrogenasa y alcohol deshidrogenasa, generándose entre otros, el ácido 5-hidroxiindolacético (5HIAA), producto metabólico empleado como medida del metabolismo serotoninérgico. La 5-HT se almacena en vesículas y se libera a las terminales sinápticas a través de un mecanismo de exocitosis modulado por diferentes autorreceptores somatodentríticos y otros neurotransmisores como acetilcolina, GABA, histamina y noradrenalina (Jonnakuty and Gagnoli 2008).

La acción serotoninérgica está mediada por la unión de este neurotransmisor a diferentes receptores serotoninérgicos. En la actualidad se han identificado unos 7 grupos de receptores serotoninérgicos, en función de sus perfiles farmacológicos, el patrón de expresión, la estructura proteica y los diferentes mecanismos de transducción de la señal: 5HT1, 5HT2, 5HT3, 5HT4, 5HT5, 5HT6 i 5HT7 (Barnes and Sharp 1999; Jonnakuty and Gagnoli 2008). Los efectos de este neurotransmisor están en función de la localización presináptica o postsináptica de sus receptores. De esta forma, los receptores 5HT1A, 5HT1B, 5HT1D , 5HT3A y 5HT3B son tan pre como postsinápticos, mientras que los receptores 5HT1E, 5HT1F, 5HT2A, 5HT2B, 5HT2C, 5HT4, 5HT5, 5HT6 i 5HT7 se localizan a nivel postsináptico (Jonnakuty and Gagnoli 2008). La actividad serotoninérgica finaliza con la recaptación del neurotransmisor en las terminales de las neuronas presinápticas. Esta eliminación activa de la 5-HT está mediada por una única proteína denominada transportador presináptico de serotonina (SERT o 5HTT), que se expresa exclusivamente en neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe. La actividad de esta molécula transmembranosa regula, conjuntamente con los autorreceptores presinápticos 5HT1A i 5HT1B, la concentración serotoninérgica en el espacio sináptico, por lo que influye en la magnitud y duración de la transmisión nerviosa (Jonnakuty and Gagnoli 2008; Lesch and Mossner 1998).

B. Sistema serotoninérgico y TDAH

El sistema serotoninérgico se ha implicado en la etiología del TDAH a partir de estudios clínicos, bioquímicos, farmacológicos y moleculares (Quist and Kennedy 2001). A nivel clínico, la desregulación serotoninérgica se ha relacionado con la impulsividad y las conductas agresivas en niños con TDAH (Halperin et al. 1997; Hercigonja Novkovic et al. 2009). Otros estudios, han observado que una mayor afinidad del transportador presináptico de serotonina en plaquetas se asocia a un incremento en las conductas impulsivas y la distractibilidad en niños con TDAH (Oades et al. 2002).

Los primeros estudios bioquímicos realizados sugirieron que existen niveles bajos de serotonina y una reducción de la captación serotoninérgica en plaquetas de pacientes con TDAH (Rapoport et al. 1974; Stoff et al. 1987). En un trabajo reciente, no se han encontrado diferencias en la concentración de serotonina en plaquetas entre pacientes con TDAH (n=84) y controles sanos (n=30), pero la concentración fue superior en los niños impulsivos con TDAH respecto a los TDAH sin síntomas de impulsividad (Hercigonja Novkovic et al. 2009). Se ha observado en diferentes trabajos que las alteraciones de la concentración del ácido 5-hidroxiindolacético en líquido cefalorraquídeo se asocian de forma consistente con características clínicas del TDAH, como hiperactividad, agresión y conductas impulsivas (Castellanos et al. 1994a; Halperin et al. 1997; Spivak et al. 1999). Se ha descrito que la depleción de triptófano, el aminoácido esencial para la síntesis cerebral de serotonina, altera el aprendizaje y la memoria en controles sanos (Park et al. 1994). Además, en ratas se ha observado una alteración del control de la conducta inhibitoria con la depleción de serotonina cerebral mediante la infusión intraventricular de 5,7-dihidroxitriptamina (Eagle et al. 2009).

Los estudios farmacológicos han aportado datos sobre el papel del sistema serotoninérgico en el TDAH. A pesar de que los fármacos con actividad serotoninérgica no son el tratamiento de primera elección en el TDAH, también pueden reducir los síntomas del trastorno (Solanto 1998). Se han publicado resultados positivos con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos duales, antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la monoamina oxidasa (Findling et al. 2007; Malhotra and Santosh 1998; Mukaddes and Abali 2004; Popper 1997; Rubinstein et al.

2006). Además, estudios farmacológicos en humanos y roedores apoyan la contribución del sistema serotoninérgico en conductas producidas por los psicoestimulantes (McMahon and Cunningham 1999; Rocha et al. 2002).

Los modelos animales también han enfatizado la importancia del sistema serotoninérgico en el TDAH. En ratones seleccionados genéticamente que no disponen del gen que codifica el transportador de dopamina (*SLC6A3* o *DAT1*), la disminución de los síntomas de hiperactividad observada tras la administración de psicoestimulantes depende principalmente del efecto sobre el sistema serotoninérgico (Gainetdinov et al. 1999). La administración de fármacos serotoninérgicos produce una mejoría significativa de los síntomas de hiperactividad en estos ratones (Gainetdinov et al. 1999). De forma paralela, los ratones que no disponen del receptor 5HT1B muestran hiperactividad, incremento de la agresividad y conductas de desinhibición (Bouwknicht et al. 2001; Ramboz et al. 1996; Saudou et al. 1994). Por otra parte, los ratones *knock-out* para el receptor 5HT4 presentan una disminución de la actividad exploratoria ante la novedad (Compan et al. 2004). Finalmente, los agonistas 5-HT2 modulan la hiperactividad motora en ratas y los inhibidores de la monoamina oxidasa reducen la impulsividad en modelos animales de TDAH (Boix et al. 1998; Brus et al. 2004).

Los resultados de los trabajos de genética molecular han aportado nuevas evidencias sobre la implicación del sistema serotoninérgico en el TDAH. Los genes más estudiados de este sistema son el *SLC6A4*, el *5HT1B* y el *5HT2A* (Thapar et al. 2007b; Waldman and Gizer 2006). De todos ellos, el gen *SLC6A4* (formalmente *5-HTT*) ha sido el más replicado en diferentes muestras (Thapar et al. 2007b). Diversos estudios de asociación caso-control y estudios familiares han demostrado una relación entre diferentes polimorfismos funcionales del gen *SLC6A4* y el TDAH (Grevet et al. 2007; Heiser et al. 2007; Retz et al. 2008a; Retz et al. 2002; Zhao et al. 2005). En un metaanálisis de estudios de asociación familiares se observó una relación positiva entre el genotipo L/L (*Long/Long*) de una inserción/delección de 44 pb en el promotor del gen *SLC6A4* (5HTT-LPR) y el TDAH en niños (OR: 1,33) (Kent et al. 2002). Este polimorfismo es de especial interés ya que tiene una repercusión funcional sobre el sistema serotoninérgico. Se ha observado una mayor transcripción del gen del transportador de serotonina con el alelo L, lo que produce una mayor recaptación de

serotonina a nivel presináptico y en consecuencia una menor disponibilidad del neurotransmisor (Sinzig and Lehmkuhl 2007; Wigg et al. 2006). En otro metaanálisis de los estudios caso-control infantiles también se obtuvo una relación significativa entre esta variante del gen y el TDAH (OR: 1.31) (Faraone et al. 2005). Algunos autores sugieren que la asociación entre el genotipo L/L del polimorfismo 5HTT-LPR del gen *SLC6A4* es específica del TDAH tipo combinado (Keren et al. 2001; Manor et al. 2001; Seeger et al. 2001). A pesar de que ha sido la variante genética del sistema serotoninérgico más replicada, también se han descrito resultados negativos en otras muestras y etnias (Heiser et al. 2007; Kim et al. 2005; Langley et al. 2003; Xu et al. 2005). Otro polimorfismo del gen *SLC6A4* que se ha asociado con el TDAH en muestras infantiles, es un VNTR con una unidad de repetición de 17 pb situado en el intrón 2, denominado STin2-VNTR o 5HTT-VNTR. Así, en un estudio se observó una menor frecuencia del genotipo homocigoto 12/12 en los casos con TDAH en comparación con los controles (Zoroglu et al. 2002), mientras que curiosamente en otro trabajo se halló que el alelo de 12 repeticiones se transmitía preferencialmente a los hijos con TDAH (Banerjee et al. 2006). En contraposición, otros estudios no han observado asociación entre el polimorfismo 5HTT-VNTR del gen *SLC6A4* y el TDAH (Curran et al. 2005; Heiser et al. 2007; Kent et al. 2002; Kim et al. 2005; Langley et al. 2003; Li et al. 2007b; Xu et al. 2008; Xu et al. 2005).

Los genes de los receptores 5HT1B, y 5HT2A también se han considerado candidatos debido a su capacidad de modular la actividad serotoninérgica y los síntomas de hiperactividad, como se ha podido observar en los modelos animales de TDAH. Los resultados de los estudios de asociación caso-control y familiares muestran resultados más dispares con estos genes en comparación con los estudios del gen *SLC6A4* (Guimaraes et al. 2007; Hawi et al. 2002; Kent et al. 2002; Li et al. 2002; Quist et al. 2000; Quist et al. 2003; Zoroglu et al. 2003). Se ha reportado que el gen *SLC6A4*, conjuntamente con el del receptor 5HT1A y el gen de la enzima triptófano hidroxilasa (*TPH*), explican el 3,09% de la varianza del TDAH (Comings et al. 2000). En la tabla suplementaria 1 (S1) del artículo Ribasés et al. (2009) incluido en este trabajo de tesis doctoral se puede encontrar una revisión de los diferentes artículos publicados con los genes *SLC6A4*, *5HT1B* y *5HT2A*.

El gen de la enzima triptófano hidroxilasa (*TPH*) también se ha estudiado en relación al TDAH, por su papel clave en la síntesis de serotonina. El primer estudio no encontró relación en una muestra de niños chinos Han entre el gen *TPH* y el TDAH (Tang et al. 2001). Posteriores estudios de asociación familiares, con muestras mayores y de diferentes orígenes étnicos (chinos Han y caucásicos) han mostrado resultados positivos con los genes *TPH* y *TPH2*, que codifican isoformas de la enzima con expresión ubicua o específica de cerebro, respectivamente (Li et al. 2006b; Sheehan et al. 2005; Walitza et al. 2005). Otras enzimas implicadas en la regulación de los niveles de serotonina cerebral, además de los de dopamina, son MAOA, MAOB y DDC. Los estudios que han evaluado la posible relación del TDAH con los genes *MAOA* y *MAOB* se han realizado en muestras infantiles y han tenido resultados muy diversos, sin poder extrapolarse conclusiones claras respecto su relación con el trastorno (Faraone and Khan 2006; Waldman and Gizer 2006). Los resultados de los estudios con el gen *DDC* han sido homogéneos, encontrándose resultados positivos en una muestra irlandesa (Hawi et al. 2001) y en el estudio multicéntrico internacional IMAGE, con muestras de ocho países diferentes (Brookes et al. 2006a).

Se han publicado hasta la fecha un total de cuatro estudios sobre genes del sistema serotoninérgico en adultos con TDAH (Baehne et al. 2008; Grevet et al. 2007; Muller et al. 2008; Retz et al. 2008a). Previamente, se había estudiado la relación entre síntomas de TDAH y el gen *SLC6A4* en muestras de adultos con otro trastorno psiquiátrico, como dependencia a alcohol, o trastornos de conducta (Cadoret et al. 2003; Johann et al. 2003; Retz et al. 2002). Los resultados obtenidos para el polimorfismo 5HTT-LPR fueron positivos en dos estudios, aunque para genotipos diferentes del *SLC6A4* (Cadoret et al. 2003; Retz et al. 2002), mientras que Johann et al. (2003) no encontraron una asociación significativa con el TDAH. En el estudio de Grevet et al. (2007) se evaluó la relación del gen *SLC6A4* con el TDAH mediante un estudio de asociación de casos y controles. Reclutaron una muestra brasileña de origen europeo de 312 adultos con TDAH y un grupo control de 236 sujetos. No se encontraron diferencias entre el grupo de pacientes y el grupo control en las frecuencias alélicas o genotípicas del polimorfismo 5HTT-LPR del gen *SLC6A4*. Únicamente se observó una tendencia entre ser portador del alelo corto (S) y mayores

puntuaciones en inatención, búsqueda de sensaciones y consumo de tóxicos (Grevet et al. 2007).

En adultos con TDAH se ha estudiado la relación entre factores genéticos y ambientales en el gen *SLC6A4* (Muller et al. 2008; Retz et al. 2008a). En una muestra alemana se reclutaron un total de 184 delincuentes adultos y se evaluó la relación entre los alelos S y L del polimorfismo 5HTT-LPR del gen *SLC6A4* y la presencia del TDAH, así como la adversidad ambiental durante la infancia (Retz et al. 2008a). Se observó una asociación significativa entre el genotipo L/L y la presencia de TDAH a lo largo de la vida, además de una interacción con los factores ambientales. En el estudio de Müller et al. se incluyeron 110 adultos caucásicos, observándose también una relación entre factores ambientales y el alelo L del gen *SLC6A4* respecto a los síntomas del TDAH (Muller et al. 2008). Los pacientes portadores del alelo L mostraron mayor gravedad en los síntomas del TDAH, aunque la presencia de este alelo se asoció a un efecto protector en los sujetos expuestos a diferentes estresores ambientales en la infancia.

Finalmente, se ha estudiado en una muestra de adultos caucásicos con TDAH (n=124) y controles sanos (n=84), el impacto funcional de dos polimorfismos de tipo SNP (rs4570625 y rs11178997) del gen *TPH2* sobre la actividad del córtex prefrontal, mediante el registro de potenciales evocados durante la realización del CPT (Baehne et al. 2008). Los dos polimorfismos se asociaron con alteraciones prefrontales, tanto en los sujetos con TDAH como en los controles, observándose un peor rendimiento en los pacientes portadores de los alelos de riesgo.

1.4.3.7. *Genética de los factores neurotróficos y TDAH*

A. Los factores neurotróficos y sus receptores

Los **factores neurotróficos o neurotrofinas** son un tipo de proteínas específicas del sistema nervioso con un papel esencial en la supervivencia, diferenciación y proliferación neuronal durante el desarrollo del sistema nervioso central y periférico.

Estas moléculas estimulan el crecimiento axonal e influyen en las conexiones con el tejido diana para el establecimiento de las conexiones sinápticas (Connor and Dragunow 1998; Lynch et al. 2007). Además de promover la diferenciación y crecimiento de las neuronas durante el desarrollo y su supervivencia y mantenimiento en el adulto, existen evidencias que sugieren que algunas neurotrofinas juegan un papel esencial en la protección neuronal del sistema nervioso, modulando la plasticidad neuronal necesaria durante el envejecimiento o bajo condiciones traumáticas y degenerativas (Blesch et al. 1998; Hunnerkopf et al. 2007).

La familia de las neurotrofinas está formada por dos grupos diferentes de factores neurotróficos. El primero es una serie de diferentes miembros altamente homólogos que incluyen el factor de crecimiento nervioso (NGF, *Nerve Growth Factor*) (Thoenen et al. 1987), el factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF, *Brain-Derived Neurotrophic Factor*) (Leibrock et al. 1989), la neurotrofina 3 (NTF3) (Conner et al. 2008) y la neurotrofina 4/5 (NTF4/5) (Hallbook et al. 1991). La neurotrofina 6 (NTF6) y la neurotrofina 7 (NTF7) presentan una elevada homología con las anteriores, pero no se han detectado en humanos. El segundo grupo de factores neurotróficos es mucho más heterogéneo que el primero y está formado por moléculas que pertenecen a la familia de las citoquinas. Se encuentran entre ellas el factor neurotrófico ciliar o (CNTF, *Ciliary Neurotrophic Factor*), el factor inhibidor de leucemia (LIF, *Leukemia Inhibitory Factor*), la oncostatina M (OSM) o la interleucina 6 (IL6) (Huang and Reichardt 2001).

Las neurotrofinas actúan mediante la unión a receptores específicos de alta afinidad de la familia de las tirosinas quinasas (NTRKs o TRKs). Así, NTRK1 (o TRKA) es el receptor de alta afinidad de NGF, mientras que NTRK2 (o TRKB) se une a BDNF y NTF4/5 (Klein et al. 1991). A su vez, estos dos receptores reconocen NTF3 como ligando secundario. Por otra parte, NTRK3 (o TRKC) es el receptor específico de NTF3, pero también reconoce a NTF4/5 con menor afinidad y CNTFR es el receptor de la neurotrofina CNTF (Barbacid 1995; Huang and Reichardt 2001). Además, todas las neurotrofinas se unen a un receptor de baja afinidad conocido como p75 (Barbacid 1995; Conner et al. 2008). Cuando los factores neurotróficos se unen a sus receptores NTRKs específicos, se inician cascadas de señalización intracelular que producen cambios transcripcionales como respuesta de la célula diana (Barbacid 1995).

El patrón de expresión de las diferentes neurotrofinas se solapa en algunas regiones del SNC y su acción afecta mayoritariamente a diferentes subpoblaciones neuronales. Así, la expresión del NGF está restringida al hipocampo y al neocórtex y actúa sobre neuronas colinérgicas del prosencéfalo baso que proyectan al hipocampo y a la corteza (Thoenen et al. 1987). BDNF se expresa de forma abundante en el hipocampo, neocórtex, amígdala, cerebelo e hipotálamo, manteniendo la supervivencia y diferenciación de las neuronas colinérgicas, noradrenérgicas, dopaminérgicas, serotoninérgicas, GABAérgicas y neuropeptídicas del hipotálamo (Akbarian et al. 2002; Hunnerkopf et al. 2007; Monteggia 2007; Yamada et al. 2002). NTF3 se expresa casi de forma ubicua en el SNC, mayoritariamente en la corteza, hipocampo, tálamo y cerebelo, y se encarga de la supervivencia de las neuronas noradrenérgicas (Zhou and Rush 1994). Finalmente, NTF4/5 se expresa en hipotálamo, neocórtex, cerebelo y núcleos del tálamo y su función es muy similar a la de BDNF (Friedman et al. 1998).

B. Los factores neurotróficos, sus receptores y el TDAH

El interés por el estudio de las neurotrofinas en el TDAH se deriva principalmente por las funciones que tienen estas proteínas en el SNC, ya que el TDAH es un trastorno del neurodesarrollo. Por otra parte, existen evidencias que relacionan a las neurotrofinas con el trastorno, derivadas de los estudios con modelos animales, farmacológicos y de genética molecular. En los primeros, se ha observado que ratones knockout heterocigotos para el gen *BDNF* (-/+) muestran déficits de aprendizaje, agresividad, ansiedad y una conducta de hiperactividad locomotora, cuando se comparan con ratones sin la ausencia parcial del gen (Kernie et al. 2000; Lyons et al. 1999; Monteggia et al. 2007; Rios et al. 2001). Por otra parte, la disminución de BDNF en cerebros de ratones se ha asociado a una alteración de la función del hipocampo, de forma que la pérdida de la neurotrofina durante estadios iniciales del desarrollo genera un fenotipo con marcada hiperactividad y alteraciones del aprendizaje (Monteggia et al. 2004; Tsai 2007). En un estudio se han observado diferencias de género en los comportamientos hiperactivos y depresivos en ratones knockout homocigotos condicionados para el gen *BDNF* (-/-), en los cuales el gen fue inactivado

de forma selectiva en el prosencéfalo (Monteggia et al. 2007). En modelos animales también se ha observado que la infusión crónica de BDNF o NTF3 en la sustancia negra produce alteraciones de la actividad locomotora y en el comportamiento rotatorio, mientras que la administración intracerebral de NGF o BDNF induce una activación motora y un descenso de la locomoción, respectivamente (Kobayashi et al. 1997; Martin-Iverson et al. 1994; Shen et al. 1994). Finalmente, los ratones knockout heterocigotos para el gen *BDNF* (-/+) presentan una transmisión dopaminérgica alterada, exhibiendo una menor respuesta a la administración de cocaína (Dluzen et al. 2001; Hall et al. 2003).

Las evidencias farmacológicas también remarcan la importancia de los factores neurotróficos en la etiología del TDAH. Los medicamentos empleados en el tratamiento del trastorno, psicoestimulantes y fármacos antidepresivos, modulan la expresión del gen BDNF y de su receptor específico NTRK2 (Banerjee et al. 2009; Meredith et al. 2002; Meredith and Steiner 2006; Nibuya et al. 1995). Además, BDNF, NTF3, y CNTF pueden ejercer sus efectos a través de la relación directa con otros sistemas de neurotransmisión implicados en el TDAH, como el dopaminérgico, serotoninérgico y el noradrenérgico (Hall et al. 2003; Martin-Iverson et al. 1994; Tsai 2007).

Por lo que respecta a los resultados en genética molecular, los estudios de asociación familiar y los basados en muestras poblacionales muestran una relación entre los factores neurotróficos y el TDAH. Se ha observado una asociación entre el trastorno y los polimorfismos rs6265 y -270C>T del gen BDNF, además de una asociación nominal con el polimorfismo rs6330 del gen NGF (Kent et al. 2005; Syed et al. 2007; Xu et al. 2007). Otros trabajos no han encontrado evidencias de la participación del gen *BDNF* o de diferentes neurotrofinas (Friedel et al. 2005; Kim et al. 2007a; Lee et al. 2007; Schimmelmann et al. 2007; Syed et al. 2007). En un estudio de asociación familiar reciente, se observó una relación significativa entre el gen *BDNF* y la situación socioeconómica y el TDAH, poniendo de manifiesto nuevamente, la importancia de la interacción gen-ambiente en los estudios de genética molecular (Lasky-Su et al. 2007). A parte de los estudios de asociación, se ha descrito en un paciente portador de un solo alelo del gen *BDNF* a causa de una inversión cromosómica, hiperactividad y alteraciones de la memoria, lenguaje, atención y de las habilidades numéricas,

mientras que una mutación de novo en el gen *NTRK2* se ha asociado a un fenotipo grave de obesidad, retraso en el desarrollo, alteraciones en la atención, memoria y aprendizaje (Gray et al. 2006; Yeo et al. 2004).

Se han publicado dos trabajos con muestras de **pacientes adultos** que han estudiado la relación con los factores neurotróficos. En el primero de ellos se evaluó mediante un estudio de asociación familiar con 80 tríos (paciente adulto y sus padres biológicos) y una réplica con un estudio caso-control (120 adultos con 81 controles emparejados), la asociación entre el TDAH y cinco polimorfismos del gen *BDNF* y dos del gen *LIN-7* (Lanktree et al. 2008). En este trabajo el 94% de los sujetos eran de origen caucásico. Los autores reportaron una asociación significativa con los polimorfismos y haplotipos de los dos genes estudiados. El segundo estudio reclutó una muestra de 143 pacientes caucásicos masculinos definida como de alto riesgo, ya que habían sido derivados a un instituto forense para realizar una evaluación psicopatológica (Conner et al. 2008). De los sujetos evaluados, 55 presentaban criterios de TDAH en la infancia y de éstos 37 (67,3%) continuaban manifestando el trastorno en la edad adulta. Se llevó a cabo un estudio de tipo caso-control entre las puntuaciones de los cuestionarios de TDAH en la infancia y la edad adulta y seis polimorfismos tipo SNP de los genes estudiados (*NTF3*, *NTRK2*, *NTRK3*, *BDNF* y *p75*). No se observó una asociación significativa entre los polimorfismos y las puntuaciones del TDAH. Únicamente el polimorfismo rs6332 del gen *NTF3* mostró una tendencia de asociación positiva entre el alelo A y el incremento en las puntuaciones de las escalas infantiles y en la edad adulta del TDAH.

1.5. EVALUACIÓN DEL TDAH EN ADULTOS

El diagnóstico del TDAH se fundamenta en la historia clínica del paciente, ni las modernas pruebas de neuroimagen, ni los hallazgos en genética molecular, ni incluso, las exploraciones neuropsicológicas, tienen actualmente la especificidad suficiente como para formular un diagnóstico preciso (Adler and Cohen 2004). Por este motivo es importante poder disponer de instrumentos clínicos de evaluación que permitan una mejor caracterización clínica de los pacientes.

La evaluación del TDAH en adultos tiene una serie de características particulares que pueden dificultar el diagnóstico. En primer lugar, los síntomas del TDAH también se pueden manifestar como una variante de la normalidad en la población general (Murphy and Adler 2004). Pero además, otros trastornos psiquiátricos pueden tener síntomas parecidos al TDAH. Múltiples diagnósticos del Eje I del DSM-IV contienen algún síntoma asociado con pobre concentración y desorganización, siendo la inatención un síntoma frecuente en los trastornos mentales. Otra de las dificultades que presenta el diagnóstico del TDAH en la edad adulta es la necesidad de obtener información retrospectiva sobre los síntomas de la infancia (O'Donnell et al. 2001; Shaffer 1994). Sin embargo, se ha observado que los adultos con TDAH son informantes fiables al respecto (Dias et al. 2008; Mannuzza et al. 2002; Murphy and Schachar 2000; Sandra Kooij et al. 2008). Aunque los pacientes puedan tender a infrarreportar la gravedad de sus síntomas en comparación con las puntuaciones del investigador, parecen aportar mejor información que los familiares (Sandra Kooij et al. 2008). Por otra parte, se ha observado en adolescentes que la falta de acuerdo entre el criterio del paciente y sus familiares, es un factor de mala evolución (Ferdinand et al. 2004). Por esta razón es importante obtener información de diferentes fuentes (p. ej. padres o pareja), así como utilizar instrumentos psicométricos para integrar toda la información bajo el juicio clínico, con el objetivo de obtener el diagnóstico retrospectivo más preciso posible. Finalmente, otro aspecto que dificulta el diagnóstico del TDAH de en la edad adulta es la elevada comorbilidad que presentan estos pacientes (Kooij et al. 2001; Philipsen 2006; Rasmussen and Levander 2009).

Se ha propuesto que para realizar una evaluación precisa del TDAH en adultos es necesario poder responder a cuatro preguntas esenciales (Adler and Cohen 2004; Barkley 2006a). La primera hace referencia a la existencia de evidencias clínicas de la presencia de síntomas del TDAH en la infancia y un deterioro significativo y crónico en diferentes ámbitos. La segunda cuestión debe aclarar si existen evidencias acerca de la relación entre los síntomas de TDAH actuales y un deterioro sustancial y consistente en diferentes ámbitos. Para responder a esta última pregunta, es útil poder disponer tanto de la información aportada por el propio sujeto, como de la reportada por un familiar directo. En tercer lugar, se tendrá que evaluar si los síntomas que refiere el paciente se explican mejor por la presencia de otro trastorno psiquiátrico o médico. Finalmente, es

necesario valorar la posible presencia de otros trastornos comórbidos con el propio TDAH. La contestación de estas cuatro preguntas aporta al clínico mayor fiabilidad en el diagnóstico del TDAH en la edad adulta.

1.5.1. Instrumentos de evaluación

En el siguiente apartado se describirán los diferentes instrumentos de evaluación del TDAH en adultos que están traducidos y/o validados al español. El protocolo estandarizado que se ha empleado para evaluar los sujetos participantes en los estudios de este trabajo de tesis doctoral, incluye una historia clínica semiestructurada, cuestionarios autoadministrados de síntomas del TDAH y una evaluación de la comorbilidad psicopatológica y del rendimiento neuropsicológico.

1.5.1.1. *Historia clínica general*

La historia clínica general puede ser la que se utiliza normalmente con el objetivo de realizar una recogida sistemática de datos sociodemográficos, antecedentes familiares y personales, así como, una exploración psicopatológica orientada al diagnóstico diferencial del TDAH. Será importante recoger aspectos que se presentan con frecuencia en los adultos con TDAH, como accidentes de tráfico, multas de conducción, problemas legales, dificultades de rendimiento académico o laboral y presencia de familiares con TDAH. Existe una entrevista semiestructurada con este objetivo:

Conners Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV (CAADID-Parte I) (Epstein et al. 1999). Entrevista semiestructurada que incluye una primera parte de información relativa al desarrollo desde la infancia y adolescencia hasta la vida adulta, incluyendo factores de riesgo peri y prenatales, historia escolar, familiar y psiquiátrica, relaciones sociales e historia laboral, entre otros datos.

1.5.1.2. Evaluación de síntomas del TDAH en la edad adulta

Existen diferentes escalas y entrevistas para la evaluación de los síntomas que el paciente presenta en la edad adulta que han demostrado su utilidad en la práctica clínica. En un estudio en contexto clínico, se evaluó la validez de las escalas autorreportadas y del observador, en comparación al diagnóstico establecido mediante una entrevista semiestructurada, observándose una apropiada correlación entre ambas medidas (Magnusson et al. 2006). En otro estudio, también se ha observado una adecuada correlación entre escalas autoadministradas y el diagnóstico clínico (Sandra Kooij et al. 2008). Los instrumentos para los que se dispone traducción en castellano son:

Conners Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV (CAADID-Parte II) (Epstein et al. 1999; Epstein and Kollins 2006). La segunda parte de esta entrevista semiestructurada incluye los criterios diagnósticos del TDAH según el DSM-IV. La entrevista la administra un clínico y permite la evaluación de los criterios en la infancia y en la edad adulta. Aporta ejemplos sobre las manifestaciones de los diferentes síntomas, con el objetivo de ayudar al paciente en la detección de los mismos. También incluye una valoración del deterioro causado por el trastorno tanto en la infancia como en la edad adulta. En diferentes estudios, como la validación en castellano, se ha observado que la CAADID tiene unas buenas propiedades psicométricas (Epstein and Kollins 2006; Sáez et al. 2008).

Entrevista para TDAH de Barkley (Barkley et al. 1998). Entrevista semiestructurada que incluye numerosos signos y síntomas del TDAH. Las áreas clínicas no incluyen solamente los criterios DSM-IV del TDAH, sino también diferentes síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad que puedan incidir en la severidad del trastorno. Se encuentra traducida en castellano, pero no se ha realizado una validación de la misma.

ADHD Rating Scale-IV (DuPaul et al. 1998). Cuestionario que incluye 18 ítems referidos a los criterios DSM-IV. Cada ítem se puntúa de 0 a 3 y se utiliza para determinar la presencia de cada uno de los síntomas en un individuo. Este cuestionario

puede ser administrado por un clínico experto o ser autoadministrado tanto al paciente como a un familiar directo. Inicialmente fue confeccionado para administrarse en pacientes infantiles, pero se ha adaptado para sujetos adultos. Se ha realizado una validación del mismo al castellano, observándose que el punto de corte de 24 es el que mejor discrimina el TDAH tipo combinado en adultos (sensibilidad 81,9%, especificidad 87,3%, VPP 78,6%, VPN 78,6% Kappa 0,88 y AUC 0,94), proponiéndose un punto de corte de 21 en el caso del TDAH tipo inatento (sensibilidad 70,2%, especificidad 76,1%, VPP 71,7%, VPN 74,8%, Kappa 0,88 y AUC 0,94) (Bosch et al. 2009).

ADHD Symptom Rating Scale (Barkley et al. 1998). Listado de los 18 síntomas que definen el diagnóstico de TDAH en el DSM-IV. Cada uno de los síntomas se valora desde “nunca o casi nunca” (0) hasta “muy frecuentemente” (3). También se valora la intensidad en que los síntomas presentes interfieren en la habilidad del sujeto para funcionar en diferentes áreas (p.ej. trabajo, vida familiar o manejo del dinero) y finalmente consta de 8 ítems que valoran el comportamiento del paciente en los últimos seis meses (p.ej. discusiones o pérdida de control). Este cuestionario consta de dos versiones, una para el paciente y otra para un familiar directo. Sólo existe una traducción al español pero no está validada.

Conners Adult ADHD Rating Scale (CAARS) (Conners et al. 1999; Conners et al. 2003). Consta de seis escalas, tres de ellas autoadministradas y tres valoradas por un observador. Cada una de las escalas consta de una serie de ítems que han de ser puntuados de 0 a 3. El número de ítems de cada una de las escalas depende de la versión: larga (66 ítems), corta (26 ítems) y de cribaje (30 ítems). También existe una versión del investigador para la escala de cribado, mostrando una buena fiabilidad y validez con la versión autoadministrada (Adler et al. 2008a). Se ha validado al castellano la versión larga autoadministrada de la CAARS, observándose unas buenas propiedades psicométricas y una sólida estructura factorial de cuatro factores, con una buena consistencia interna (Bosch et al. 2008).

1.5.1.3. Evaluación retrospectiva de síntomas de TDAH en la infancia

Existen diferentes escalas y entrevistas semiestructuradas en castellano para la evaluación retrospectiva de los síntomas del TDAH en pacientes adultos:

Wender Utah Rating Scale (WURS) (Ward et al. 1993). Cuestionario autoadministrado con dos versiones diferentes, una para el paciente y otra para los padres. Este instrumento evalúa de manera retrospectiva la presencia de síntomas de TDAH en la infancia. La versión para el paciente consta de 61 ítems, con una puntuación que va de 0 a 4, de los cuales se han seleccionado 25 ítems por su capacidad para discriminar el TDAH de otros trastornos. La versión de los padres es más reducida, 10 ítems, y se puntúa de 0 a 3. Existe una versión validada al castellano donde un punto de corte de 32 muestra las mejores propiedades psicométricas, con una sensibilidad del 91,5% y una especificidad del 90,8%. Sin embargo, los autores recomiendan emplear 37 ya que se incrementa la especificidad hasta el 95%, evitando en mayor medida los falsos positivos (Rodríguez-Jiménez et al. 2001).

ADHD Symptom Rating Scale (Barkley et al. 1998). Se trata de un cuestionario con los 18 síntomas del diagnóstico de TDAH del DSM-IV, con la particularidad de que se pregunta, de manera retrospectiva, si los síntomas estaban presentes entre los 5 y los 12 años. Cada uno de los síntomas se valora desde “nunca o casi nunca” (0) hasta “muy frecuentemente” (3). Igual que para la sintomatología actual, también se valora la medida en que los síntomas presentes interfirieron con la habilidad del sujeto para funcionar en diferentes áreas (p.ej. escuela, vida familiar o en el juego) y el comportamiento del paciente entre los 5 y los 12 años (p.ej. discusiones o pérdida de control). Finalmente incorpora 15 ítems de respuesta dicotómica (SI/NO) referente a los criterios del trastorno disocial. Este cuestionario consta de dos versiones, una autoinformada y una versión para ser contestada por un familiar directo. Existe una traducción al castellano, pero no está validada.

Entrevista K-SADS (Ambrosini et al. 1989; Kaufman et al. 1997; Orvaschel and Puig-Antich 1987; Orvaschel and Puig-Antich 1995). Es una entrevista semiestructurada ampliamente utilizada en investigación para evaluar trastornos psiquiátricos en niños

entre 6 y 17 años, que consta de un módulo de TDAH. En diferentes estudios se ha utilizado para evaluar de forma retrospectiva los criterios diagnósticos del trastorno en la infancia (Adler and Cohen 2004; Dias et al. 2008; Spencer et al. 2001b).

1.5.2. Escala ASRS v1.1

La escala de la OMS Adult Self-Report Scale (ASRS) versión 1.1 es un cuestionario autoadministrado que consta de dos presentaciones, una de 18 ítems y otra de 6 ítems. Fue desarrollado en conjunto por la OMS y Kessler et al. con el objetivo de evaluar el TDAH en adultos en el marco de la entrevista CIDI (Kessler et al. 2005a). El estudio internacional sobre salud mental promovido por la OMS (WHO World Mental Health Survey Initiative) utiliza esta entrevista como instrumento de evaluación. El ASRS v1.1 está basado en los 18 síntomas especificados en el criterio A del DSM -IV-TR, con cinco opciones de respuesta por ítem, que son nunca (0), rara vez (1), a veces (2), a menudo (3) y muy a menudo (4).

El cuestionario se ha calibrado clínicamente en población general, a partir de una submuestra de 154 sujetos adultos (18-44 años) participantes en el NCS-R (Kessler et al. 2005a). Se utilizó como patrón oro la ADHD-RS (DuPaul et al. 1998), y se optó a nivel psicométrico, por un equilibrio entre falsos positivos y falsos negativos. La versión inicial de 18 preguntas se consideró excesivamente larga como instrumento de cribaje, por lo que se estudió el número de ítems que mejor predecían el diagnóstico de TDAH mediante un proceso de regresión logística paso a paso. Así, se obtuvo la versión reducida de 6 ítems, en la que los cuatro primeros evalúan síntomas de inatención y los dos últimos, síntomas de hiperactividad. La puntuación propuesta originalmente por los autores del cuestionario se realiza de manera dicotómica, considerando un resultado positivo para TDAH, cuando el sujeto marca cuatro o más casillas dentro de la zona sombreada (Figura 5). Las propiedades psicométricas con este baremo de puntuación fueron: sensibilidad 68,7%, especificidad 99,5%, precisión de la clasificación total 97,9% y Kappa 0,76 (Kessler et al. 2005a).

FIGURA 5. Cuestionario ASRS v1.1

Cuestionario autoinformado de cribado del adulto-V1.1 (ASRS-V1.1) de la Entrevista diagnóstica internacional compuesta de la OMS © Organización Mundial de la Salud					
<i>Marque la casilla que mejor describe la manera en que se ha sentido y comportado en los últimos 6 meses. Por favor, entregue el cuestionario completado a su médico durante su próxima visita para discutir los resultados.</i>	Nunca	Rara vez	A veces	A menudo	Muy a menudo
1. ¿Con qué frecuencia tiene usted dificultad para acabar los detalles finales de un proyecto, una vez que ha terminado con las partes difíciles?					
2. ¿Con qué frecuencia tiene usted dificultad para ordenar las cosas cuando está realizando una tarea que requiere organización?					
3. ¿Con qué frecuencia tiene usted problemas para recordar citas u obligaciones?					
4. Cuando tiene que realizar una tarea que requiere pensar mucho, ¿con qué frecuencia evita o retrasa empezarla?					
5. ¿Con qué frecuencia mueve continuamente o retuerce las manos o los pies cuando tiene que permanecer sentado por mucho tiempo?					
6. ¿Con qué frecuencia se siente demasiado activo e impulsado a hacer cosas, como si lo empujase un motor?					

Recientemente, el mismo equipo que desarrolló el cuestionario ha publicado otro análisis de su validez en una muestra de 668 individuos de la población general, en el que confirma su utilidad para discriminar entre casos y no casos (Kessler et al. 2007). En este último trabajo, observaron que las propiedades psicométricas mejoraban si se empleaba como estrategia de puntuación el sumatorio de los ítems en un rango de 0 a 24, en lugar de un modelo dicotómico. Se obtuvieron cuatro grupos de puntuación (0-9, 10-13, 14-17, 18-24) con una AUC de 0,90 para la predicción del diagnóstico. Las propiedades psicométricas del mejor modelo sumatorio (14 o más puntos) y del dicotómico (4 positivos o más) fueron respectivamente, sensibilidad 64,9% vs 39,1%, especificidad 94,0% vs 88,3%, precisión de la clasificación total 91,5% vs 84,1% y Kappa 0,52 vs 0,21. Mediante la estrategia sumatoria, la fiabilidad de la consistencia interna fue 0,63-0,72 y la fiabilidad test-retest 0,58-0,77. En base a los resultados de este estudio, los autores recomiendan emplear esta última forma de puntuación (Kessler et al. 2007). Por otra parte, se han comparado los resultados del ASRS autoadministrado de 18 ítems frente a la ADHD-RS administrada por un clínico, observándose una elevada validez concurrente (Adler et al. 2006).

El cuestionario ASRS v1.1 de 6 ítems es un instrumento sencillo y rápido de contestar (en menos de dos minutos), por lo que puede ser útil en estudios epidemiológicos y como herramienta de cribaje en el contexto clínico. Existen traducciones en chino mandarín, chino tradicional, danés, holandés, finés, francés, alemán, hebreo, japonés, portugués, ruso, sueco y español (<http://www.hcp.med.harvard.edu/ncs/asrs.php>). Se ha publicado una validación de la versión china del ASRS v1.1 de 18 ítems en población taiwanesa, observándose una satisfactoria fiabilidad test-retest, consistencia interna, validez concurrente y validez discriminante (Yeh et al. 2008). En este estudio, las puntuaciones del ASRS se correlacionaron positivamente con problemas de conducta en la infancia y conductas de riesgo en la edad adulta, demostrando la utilidad del cuestionario en la evaluación clínica.

En nuestro medio se cuenta con dos estudios que evalúan las propiedades psicométricas del ASRS v1.1 en población drogodependiente, concluyéndose que es un cuestionario útil en el cribaje de TDAH en esta población (Daigre et al. en prensa; Pedrero Pérez and Puerta García 2007). Pero no existen datos respecto la validez del cuestionario en población adulta española que consulta por síntomas de TDAH. En la actualidad, no se dispone de otros cuestionarios de cribaje rápido para el TDAH en adultos validados en español. Finalmente, el cuestionario se ha utilizado en diversos estudios de investigación, tanto epidemiológicos, como clínicos y genéticos, demostrando la utilidad que puede tener en la evaluación del TDAH en adultos (Able et al. 2007; Chao et al. 2008; Ettinger et al. 2006; Fayyad et al. 2007; Hallelund et al. 2008; Kessler et al. 2006; Reuter et al. 2006; Sentissi et al. 2008).

1.6. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TDAH EN ADULTOS

Un área del TDAH en adultos que ha experimentado un considerable avance durante los últimos años, es el referente a la terapéutica, y especialmente, los tratamientos farmacológicos. Se han incrementado de forma considerable los ensayos clínicos en población adulta, y los nuevos fármacos se comercializan también con la indicación de TDAH en adultos (Ramos-Quiroga et al. 2006b). Actualmente se dispone de diferentes psicofármacos que han mostrado ser eficaces en el tratamiento del TDAH en adultos.

De forma heterodoxa, estos fármacos se clasifican en dos grandes grupos: fármacos psicoestimulantes y fármacos no psicoestimulantes. El grupo de los psicoestimulantes está integrado por fármacos como el metilfenidato, las anfetaminas, la pemolina, el modafinilo o el bupropion, mientras que en el segundo encontramos los antidepresivos tricíclicos, como la desimipramina, la atomoxetina y la guanfacina, entre otros (Wilens 2003). Todos ellos se caracterizan por incrementar el funcionalismo catecolaminérgico, especialmente de la dopamina y la noradrenalina, cuya disfunción se ha relacionado a nivel neurobiológico con el TDAH (Arnsten 2006). Los resultados de los ensayos clínicos sobre tratamientos farmacológicos en adultos son extrapolables de forma general a los encontrados en niños y adolescentes (Faraone et al. 2004a; Nutt et al. 2007; Spencer et al. 2004a). Así, el abordaje farmacológico se considera el tratamiento de primera elección, según la reciente guía clínica del NICE (NICE 2008).

Existen menos trabajos en el ámbito del tratamiento psicológico en comparación al tratamiento farmacológico, pero los abordajes estructurados como la terapia cognitivo-conductual han mostrado resultados positivos (Ramos-Quiroga et al. 2008c; Safren et al. 2005; Salakari et al. 2009; Weiss et al. 2008). Por otra parte, las intervenciones psicoeducativas, que ofrecen una adecuada información al paciente y sus familiares sobre el TDAH y su tratamiento, son de gran ayuda en el tratamiento del trastorno (Ramos-Quiroga et al. 2008c; Safren et al. 2004).

En este apartado se revisará la situación actual del tratamiento farmacológico del TDAH en adultos, diferenciando los fármacos que disponen de ensayos clínicos en adultos en los dos grupos mencionados anteriormente: psicoestimulantes y no psicoestimulantes. Se expondrán principalmente los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados.

1.6.1. Fármacos psicoestimulantes

Los estimulantes con acción simpaticomimética central fueron introducidos en terapéutica a finales de los años treinta del siglo XX a partir de la observación casual de su eficacia en niños con trastornos mentales de diversa índole (Spencer et al.

2004b). Desde entonces, múltiples ensayos clínicos han confirmado su eficacia en el tratamiento del TDAH, y en la actualidad se consideran el tratamiento de primera elección (Nutt et al. 2007). Por ejemplo, en niños con TDAH, la eficacia del metilfenidato ha sido demostrada en más de 200 ensayos clínicos (Schachter et al. 2001; Taylor et al. 2004; Wilens and Spencer 2000), observándose una respuesta a corto plazo en el 70% de los casos (Nutt et al. 2007). En adultos se han realizado menos ensayos clínicos pero se dispone de sólidas evidencias, que demuestran que los psicoestimulantes también son eficaces sobre los síntomas del TDAH en esta población (Banaschewski et al. 2006; Faraone et al. 2004a; NICE 2008; Wilens et al. 2004). Además, permiten disminuir otros síntomas típicos de esta edad, como la inestabilidad afectiva (Asherson 2005; Skirrow et al. 2009).

Los psicoestimulantes son un grupo heterogéneo de fármacos, ya que entre ellos existen diferencias a nivel farmacodinámico y farmacocinético. El metilfenidato, por ejemplo, actúa de forma principal como un inhibidor de la recaptación de la dopamina, y en menor medida de la noradrenalina, mostrando también actividad sobre el receptor D1, y los sistemas serotoninérgico, histaminérgico y colinérgico (Wilens 2008). Mientras que las anfetaminas, además de inhibir la recaptación de la dopamina y la noradrenalina, promueven la liberación de la dopamina en la hendidura sináptica e inhiben la degradación de la dopamina a través de la MAO a nivel presináptico (Fleckenstein et al. 2007). La pemolina inhibe la recaptación de la dopamina e incrementa la liberación del neurotransmisor a nivel sináptico como las anfetaminas (Ramos-Quiroga et al. 2006b). El modafinilo es un psicoestimulante cuyo mecanismo de acción no está claramente dilucidado, pero parece que aumentaría las catecolaminas por un mecanismo indirecto mediado por su acción a nivel glutamatergico, GABAérgico, histaminérgico y sobre la orexina (Minzenberg and Carter 2008). El bupropion, también conocido como anfebutamona, muestra un bloqueo del transportador de la dopamina y de la noradrenalina, pero más débil que el metilfenidato, así como un bloqueo del receptor nicotínico (Dwoskin et al. 2006; Jefferson et al. 2005; Learned-Coughlin et al. 2003). La seligilina por sí misma no es un estimulante, pero se metaboliza a L-anfetamina y L-metanfetamina (Shin 1997). En algunas clasificaciones no se consideran fármacos psicoestimulantes el modafinilo, el

bupropion o la selegilina, pero su mecanismo de acción y los efectos estimulantes sobre el SNC apoyan su inclusión dentro de este grupo (Castells et al. 2007).

A nivel farmacocinético también muestran diferencias, ya que existen formas farmacéuticas de acción corta y otras de acción prolongada. En el caso del metilfenidato o la dextroanfetamina, los preparados de liberación inmediata (LI), muestran una duración de acción corta, de 3-4 h y 4-6 h respectivamente, por lo que requieren múltiples dosis diarias (Ramos-Quiroga et al. 2006a). Por este motivo, se han desarrollado preparados de acción prolongada, como el metilfenidato de liberación sostenida (SR, con una duración de acción de 5-8 h), el metilfenidato de liberación de capas múltiples bifásicas (LCMB, 6-8 h) y el metilfenidato OROS (10-12h) o las sales mixtas de anfetamina de liberación prolongada (XR, 10-12h), que requieren una única toma diaria (Castells et al. 2004; Ramos-Quiroga et al. 2006b).

1.6.1.1. *Metilfenidato*

De todos los psicoestimulantes, el metilfenidato es el mejor estudiado en adultos, ya que dispone de más de 15 ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, así como de tres metaanálisis que evalúan su eficacia en adultos con TDAH (Faraone et al. 2004a; Koesters et al. 2008; Peterson et al. 2008) (Tabla 10). Por ello, en la reciente guía clínica del NICE sobre el TDAH se considera el fármaco de primera elección en el tratamiento del TDAH en adultos (NICE 2008). Es el único fármaco psicoestimulante que dispone de la indicación para el tratamiento del TDAH en España.

Tabla 10. Estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de eficacia del metilfenidato en el tratamiento del TDAH en adultos sin comorbilidad

AUTOR	N	DISEÑO	FÁRMACO	RESULTADO
MTF LI				
Wood 1976	11	Cruzado, 4 sem.	MTF LI 27 mg/día	Respuesta significativa en el 73% de los casos
Mattes 1984	26	Cruzado, 6 sem.	MTF LI 48 mg/día	Respuesta positiva en el 25% de los casos
Wender 1985	37	Cruzado, 5 sem.	MTF LI 43 mg/día	Respuesta significativa en el 57% de los sujetos
Gualtieri 1985	8	Cruzado, 2 sem.	MTF LI 42 mg/día	Respuesta moderada (NA)
Spencer 1995	25	Cruzado, 3 sem.	MTF LI 0,92 mg/kg/día (30-100 mg/día)	Respuesta significativa en el 78% de los casos
Kuperman 2001	37	Paralelo, 7 sem.	MTF LI 0,90 mg/kg/día Bupropion 300 mg/día	No se detectaron diferencias estadísticamente significativas
Tenenbaum 2002	24	Cruzado, 3 sem.	MTF LI Picnogenol	No diferencias con el placebo
Bouffard 2003	30	Cruzado, 9 sem.	MTF LI (30-45 mg/día)	Respuesta significativa en el 63% de los casos
Kooij 2004	45	Cruzado, 3 sem.	MTF LI 0,91 mg/kg/día (0,5-1,0 mg/kg/día)	Respuesta significativa en el 38-51% de los sujetos
Spencer 2005	146	Paralelo, 6 sem.	MTF LI 1,1 mg/kg/día (0,5-1,3 mg/kg/día)	Respuesta significativa en el 79% de los casos
DESMETILFENIDATO				
Spencer 2007	221	Paralelo, 5 sem.	D-MTF XR (20,30 o 40 mg/día)	Respuesta significativa en el 58-61 % de los casos
MTF LCMB				
Jain 2007	50	Cruzado, 5 sem.	MTF LCMB 56,8 mg/día	Respuesta positiva en el 48,7% de los sujetos
MTF SR				
Rösler 2009	359	Paralelo, 24 sem.	MTF LS 0,55 mg/kg/día (10-60 mg/día)	Se observó una respuesta significativa en el 55%-61% de los sujetos
MTF OROS				
Biederman 2006	149	Paralelo, 6 sem.	MTF OROS 0,89 mg/kg/día (max.1,3 mg/kg/día)	Respuesta significativa en el 66% de los casos
Reimherr 2007	47	Cruzado, 4 sem.	MTF OROS 57 mg/día (27-90 mg/día)	Respuesta significativa en el 42% de los sujetos
Medori 2008	401	Paralelo, 5 sem.	MTF OROS (18,36 o 72 mg/día)	Respuesta significativa en el 50,5%, 48,5% y 59,6%, respectivamente
Chronis-Tuscano 2008	23	Paralelo, 7 sem.	MTF OROS (36-90 mg/día)	Mejora significativa de los síntomas del TDAH, parcial sobre el estilo educativo

MTF LI: metilfenidato de liberación inmediata; **D-MTF XR:** desmetilfenidato de liberación prolongada; **MTF LCMB:** metilfenidato de liberación de capas múltiples bifásicas; **MTF SR:** metilfenidato de liberación sostenida; **MTF OROS:** metilfenidato OROS; **NA:** no aportado.

El primer estudio doble ciego y controlado con placebo que evaluó la eficacia de metilfenidato LI en adultos fue realizado en 1976 por el grupo de la Universidad de Utah (Wood et al. 1976). Se incluyeron 11 sujetos, con una duración de cuatro semanas de tratamiento, con un diseño paralelo y unas dosis totales de 27 mg/día. Se observó una respuesta favorable al fármaco en el 73% de los casos (n=11) (Wood et al. 1976). En

una fase abierta de continuación de este estudio, se evaluó la respuesta a pemolina, imipramina y amitriptilina. Los resultados mostraron una respuesta favorable tanto al metilfenidato y la pemolina, como a los fármacos antidepresivos evaluados. La principal limitación de este estudio, además del reducido tamaño muestral, es que los criterios diagnósticos utilizados no están bien definidos. Los mismos autores publicaron años más tarde, un estudio cruzado, doble ciego y controlado con placebo, de 5 semanas de duración para evaluar la eficacia del metilfenidato LI en una muestra de 37 pacientes (Wender et al. 1985). Se observó una respuesta favorable en el 57% de los sujetos, con una dosis media de 43 mg/día, permitiéndose en el estudio una dosificación flexible.

En esa misma década, otros grupos publicaron estudios controlados con el metilfenidato LI en adultos. Mattes et al. llevaron a cabo un estudio cruzado, doble ciego y controlado con placebo, en una muestra de 26 pacientes con TDAH (DSM-III), durante 6 semanas y una dosis de 48 mg/día, refiriendo una respuesta positiva en tan sólo el 25% de los pacientes (Mattes et al. 1984). Este es el estudio que ha observado una respuesta más baja del metilfenidato en adultos. Otro estudio con el mismo diseño que el anterior, salvo que la duración fue de dos semanas y la muestra de ocho sujetos, observó una respuesta moderada a 42 mg/día del metilfenidato (Gualtieri et al. 1985). Los estudios de esta primera época tienen como limitaciones principales el limitado tamaño de las muestras, las dosis bajas del metilfenidato (en ningún estudio se llega a la misma dosificación empleada en la infancia de 1 mg/kg/día) y la corta duración de los mismos.

El trabajo de Spencer et al. (1995) marca un punto de inflexión en los ensayos clínicos en el TDAH en adultos. En este trabajo cruzado, doble ciego y aleatorizado frente a placebo, de tres semanas de duración en cada fase, se incluyó una muestra de 25 sujetos, pero la dosificación del metilfenidato LI fue flexible, con un rango entre 30 mg y 100 mg (dosis medias de 0,92 mg/Kg) (Spencer et al. 1995). Se observó una respuesta a metilfenidato en el 78% de los sujetos, frente al 4% en el grupo placebo. Este estudio fue el primero en demostrar que el metilfenidato presenta una elevada respuesta en adultos con TDAH, aplicando una dosificación ajustada por peso similar a la empleada en la infancia. Por otra parte se concluyó que la respuesta a metilfenidato es dosis

dependiente. El estudio de Kuperman et al (2001) fue el primero en utilizar criterios DSM-IV, pero el tamaño muestral nuevamente fue pequeño (n=37) (Kuperman et al. 2001). El diseño del estudio fue paralelo, con una duración de siete semanas y las dosis medias de metilfenidato LI fueron 0,9 mg/kg/día, comparándose con el bupropion (hasta 300 mg/día) y placebo. Se observó una respuesta del 50% con el metilfenidato, del 64% con el bupropion y del 27% con el placebo, pero no se detectaron diferencias estadísticamente significativas. Además, la calidad del mismo es limitada, ya que no reporta las dosis totales diarias del metilfenidato, ni el tipo de análisis estadístico empleado ni el porcentaje de pacientes que abandonan el estudio. Limitaciones similares a las que presenta otro estudio, pero en este caso cruzado de tres semanas de duración en cada fase, en el que se comparó metilfenidato LI con picnogenol, una sustancia natural extraída de pinos, en una muestra de 24 sujetos, sin observarse diferencias con el placebo en ningún compuesto (Tenenbaum et al. 2002). En otro estudio se evaluó la respuesta al metilfenidato LI frente al placebo, en un diseño cruzado de nueve semanas de duración que incluyó 30 sujetos (Bouffard et al. 2003). Se observó una respuesta positiva en el 63% de los sujetos, con unas dosis medias de metilfenidato LI entre 30 y 45 mg/día, así como mejorías en el CPT.

El grupo de Kooij realizó el primer ensayo clínico en Europa que evaluó la eficacia del metilfenidato LI en una muestra de adultos. El diseño utilizado fue un estudio cruzado, doble ciego y aleatorizado frente a placebo (Kooij et al. 2004). Cabe destacar que incrementaron el número de pacientes incluidos, de forma que fue el estudio con mayor tamaño muestral (n=45) publicado hasta aquella fecha, y se emplearon criterios DSM-IV para definir el TDAH. Observaron una respuesta al metilfenidato en el 38-51%, con unas dosis entre 0,5 mg/kg/día y 1 mg/kg/día (media de 0,91 mg/kg/día), frente al 7-18% con el placebo. Posteriormente, el grupo de Harvard marca otro momento destacado en la investigación del TDAH en adultos, al publicar en 2005 un ensayo clínico con 146 adultos y con diseño paralelo de 6 semanas (Spencer et al. 2005). Se confirmaron los resultados positivos de los anteriores estudios, mediante este trabajo aleatorizado al metilfenidato LI, con dosis crecientes desde 0,5 a 1,3 mg/kg/día, o al placebo. Al final del estudio la respuesta terapéutica al metilfenidato LI (79%) fue claramente superior a la del placebo (19%), y la dosis media con la que se estabilizaron los pacientes fue de 1,1 mg/kg/día. La mejoría de los síntomas del TDAH fue

independiente del género, de la edad y de los antecedentes de trastornos comórbidos. Los efectos adversos más frecuentes fueron disminución del apetito, boca seca y leve fluctuación del estado del ánimo. A pesar de las dosis utilizadas, tan sólo el 9% de los sujetos abandonaron el estudio.

El anterior grupo de investigación ha publicado el único ensayo clínico doble ciego y aleatorizado, disponible que evalúa la eficacia del enantiomero de metilfenidato, el desmetilfenidato, en una presentación XR en adultos con TDAH (Spencer et al. 2007a). En este trabajo multicéntrico se volvió a incrementar el tamaño muestral de forma considerable, incluyendo 221 sujetos en un estudio de diseño paralelo de 5 semanas de duración, con tres dosis fijas del desmetilfenidato (20, 30 ó 40 mg) frente a placebo. Se reportó una respuesta significativamente superior del fármaco en comparación al placebo, observándose mayor eficacia con la dosis de 40 mg. Tan sólo 16 sujetos del grupo con principio activo abandonaron el estudio, mientras que se retiraron 19 pacientes del grupo placebo. No se observaron alteraciones significativas en el ECG ni en los parámetros de laboratorio. Recientemente, se han publicado los datos de eficacia a seis meses de seguimiento con el desmetilfenidato XR (Adler et al. 2009c). En esta ocasión, se incluyeron 170 pacientes que habían finalizado el anterior estudio, pautándose de forma abierta y con un régimen de dosis flexible desmetilfenidato entre 20 mg/día y 40 mg/día. Completaron el estudio multicéntrico 103 sujetos, observándose una mejoría significativa de los síntomas del TDAH y una buena tolerancia. Se retiraron un 11,2% de sujetos por efectos adversos relacionados con el fármaco.

El único estudio publicado en adultos con el metilfenidato de liberación de capas múltiples bifásicas tiene un diseño doble ciego, controlado con placebo y cruzado (Jain et al. 2007). Fueron incluidos 50 pacientes y la dosificación de metilfenidato fue flexible, con unas dosis medias de 56,8 mg/día, observándose una respuesta del 48,7% frente al 23,1% con placebo, tras cinco semanas de estudio. Los efectos adversos más frecuentes fueron cefalea, anorexia, insomnio, nerviosismo y náuseas, retirándose un 22% de los sujetos del estudio.

El primer estudio controlado con el metilfenidato OROS en adultos se publicó en 2006, con un diseño paralelo de seis semanas de duración, doble ciego, aleatorizado frente a placebo y una muestra de 149 pacientes (Biederman et al. 2006c). Se empleó una dosificación flexible, iniciándose con 36 mg/día hasta 1,3 mg/kg/día. La dosis media del metilfenidato OROS fue de 72,6 mg (0,89 mg/kg/día). Los sujetos del grupo de metilfenidato respondieron en un 66% de los casos frente al 39% observado en el grupo placebo. El porcentaje de sujetos que abandonaron el estudio fue bajo (5%). En otro estudio aleatorizado con el metilfenidato OROS frente a placebo, pero con un diseño cruzado de 4 semanas de duración, se estudió la eficacia en 47 adultos con TDAH (DSM-IV), de los cuales el 80% presentaban síntomas oposicionistas o desregulación emocional (Reimherr et al. 2007). Al final del estudio, los síntomas del TDAH descendieron en un 42% en grupo con el metilfenidato OROS en comparación al 13% en el de placebo. Los sujetos que respondieron al fármaco recibieron unas dosis medias diarias de 57mg (rango 27-90 mg/día), más bajas que las observadas en el anterior estudio. Los autores refirieron una disminución de la desregulación emocional igual que la observada para los síntomas del TDAH, lo que les llevo a concluir que estos síntomas eran secundarios al propio TDAH.

El ensayo clínico con metilfenidato de mayor tamaño muestral (n=401) se ha realizado en Europa con la formulación OROS (Medori et al. 2008). Se trata de un estudio multicéntrico, doble ciego, paralelo y aleatorizado de cuatro brazos. Se evaluó la eficacia del metilfenidato OROS en tres dosis fijas (18, 36 y 72 mg/día) frente al placebo. Al final de las 5 semanas de tratamiento se observó una respuesta al fármaco activo con 18, 36 y 72 mg/día y al placebo de 50,5%, 48,5%, y 59,6% vs 27,4%, respectivamente. El tamaño del efecto observado para la dosis de 18 mg fue 0,38, 0,43 para la de 36 mg y 0,62 para la de 72 mg. Se observaron diferencias estadísticamente significativas para cada dosis frente a placebo desde la primera semana de tratamiento. Este estudio pone de manifiesto la respuesta al metilfenidato OROS a partir de dosis bajas y como se incrementa con el aumento de dosis. Un porcentaje elevado de pacientes completaron el estudio (95,7%), observándose más retiradas en el grupo de 72 mg (8 sujetos) que en las otras dosificaciones juntas (5 sujetos). Este estudio se enmarca dentro del proyecto europeo LAMDA, que consta de este primer trabajo y de dos fases de extensión abiertas, de 12 semanas y un año, para evaluar la seguridad a

medio y largo plazo del metilfenidato OROS. Sin embargo, los resultados de las fases abiertas todavía no han sido publicados. Finalmente, un estudio reciente ha evaluado la respuesta al metilfenidato OROS en un grupo de 23 madres que padecían el trastorno y que tenían además un hijo con TDAH (Chronis-Tuscano et al. 2008). El estudio consta de una primera fase doble ciego y aleatorizada frente a placebo, de cinco semanas, en la que se tituló el fármaco desde 36 mg hasta 90 mg/día, y otra fase doble ciego de dos semanas de duración donde se aleatorizó a la dosis de máximo efecto o a placebo. Se evaluaron la reducción de los síntomas del TDAH de las madres y los cambios en el estilo parental, medidos estos últimos con el Alabama Parenting Questionnaire. Se observó una reducción significativa de los síntomas del TDAH materno en las pacientes que tomaron el metilfenidato OROS, existiendo una relación positiva dosis-efecto. En cambio, la mejoría en el estilo parental no se produjo en todas las subescalas del cuestionario administrado, por lo que los autores sugieren la necesidad de asociar una intervención psicológica al tratamiento farmacológico, para corregir las disfunciones en la dinámica familiar.

A parte de los ensayos doble ciego, también se han publicado otros estudios abiertos con metilfenidato OROS. Uno de ellos tiene un interés especial, ya que se realizó con sujetos que presentaban un inicio tardío de los síntomas del TDAH (Biederman et al. 2006b). Es decir, cumplían todos los criterios DSM-IV excepto el de edad de inicio anterior a los siete años, ya que en esta muestra fue de $14,2 \pm 8,6$ años. Se realizó una titulación flexible de las dosis hasta un máximo de 1,3 mg/kg/día, observándose una mejoría significativa de los síntomas de inatención e hiperactividad-impulsividad. Otro estudio abierto no controlado evaluó el impacto de metilfenidato OROS sobre las funciones ejecutivas y los síntomas del TDAH (Fallu et al. 2006). Se observó una mejoría clínica significativa de los síntomas de inatención a partir del tercer día de tratamiento, mientras que los síntomas de hiperactividad mejoraron a partir del décimo día. Asimismo, se observó una mejoría estadísticamente significativa de las funciones ejecutivas evaluadas. Previamente, en otros estudios también se ha observado una mejoría en las funciones ejecutivas en adultos en tratamiento con el metilfenidato LI (Aron et al. 2003; Bouffard et al. 2003). Recientemente, estos resultados, se han confirmado en un ensayo paralelo, doble ciego con el metilfenidato OROS frente al placebo, en una muestra de 21 adultos con TDAH (Bush et al. 2008). A través de la

adquisición de imágenes por RMNf mientras se realizaba el test de Multi-Tarea de Interferencia Fuente (*Multi-Source Interference Task*), se observó que tras seis semanas de tratamiento, los pacientes con el metilfenidato OROS incrementaban el funcionamiento del córtex cingulado medio dorsal anterior, así como una mayor activación en el córtex prefrontal dorsolateral y parietal. Estos resultados sugieren que la actividad del córtex cingulado medio dorsal anterior puede estar relacionada con la respuesta clínica a metilfenidato OROS.

No se han realizado estudios cara a cara entre el metilfenidato LI y el metilfenidato OROS. La única información disponible se basa en un análisis indirecto de dos cohortes de pacientes que recibieron la formulación de LI (n= 102), el metilfenidato OROS (n=67) y placebo (n=116) (Biederman et al. 2007). Ambas cohortes procedían de dos ensayos clínicos con el mismo diseño y los mismos criterios de selección de sujetos, en los que se comparó la eficacia de las dos formulaciones de metilfenidato frente a placebo. La duración de los estudios fue de seis semanas, y al finalizar los pacientes recibieron 80,9 mg/día de metilfenidato OROS y 74,8 mg/día de metilfenidato LI. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas formulaciones en cuanto a la retención en el estudio y a la disminución de los síntomas del TDAH. Por otra parte, los sujetos que recibieron el metilfenidato OROS presentaron con mayor frecuencia los efectos secundarios boca seca y descenso del apetito.

La formulación del metilfenidato SR también se ha estudiado en adultos con TDAH sin comorbilidad. En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, paralelo y controlado con placebo se incluyeron 359 pacientes con un seguimiento de 24 semanas (Rosler et al. 2009). Se evaluó la eficacia y seguridad con unas dosis entre 10 y 60 mg/día. Se obtuvo una reducción significativa de los síntomas del TDAH al final del estudio, con unas dosis medias relativamente bajas (0,55 mg/kg/día). El 55%-61% de los sujetos con metilfenidato SR mostraron una respuesta positiva, en comparación al 42%-37% de placebo. No se observaron efectos secundarios diferentes a los descritos en otros estudios previos, ni un incremento significativo de la tensión arterial.

El primer metaanálisis publicado sobre la eficacia de metilfenidato LI en el tratamiento del TDAH en adultos, analizó conjuntamente los resultados de 6 ensayos clínicos doble

ciego y aleatorizados con placebo, en un total de 253 pacientes de los que 140 recibieron metilfenidato y 113 placebo (Faraone et al. 2004a). Los resultados mostraron que el metilfenidato es un fármaco más eficaz que el placebo, en especial, cuando la dosis de metilfenidato es superior a 0,9 mg/kg/día, observándose un tamaño del efecto de 0,9 (Faraone et al. 2004a). Estos resultados han sido corroborados en dos nuevos metanálisis publicados en 2008. En el estudio de Peterson et al. (2008) se incluyeron 23 trabajos, en los que habían participado un total de 2.203 sujetos. Se evaluó la eficacia del metilfenidato, el desmetilfenidato, la dextroanfetamina, la mezcla de sales de anfetaminas, el modafinilo, el bupropion y la atomoxetina (Peterson et al. 2008). Los autores concluyeron que el metilfenidato LI es más eficaz en los adultos con TDAH que el resto de fármacos estudiados, incluso que los estimulantes de acción prolongada. La metodología empleada en este metaanálisis presenta serias limitaciones, ya que los autores no consideraron como factores de confusión los trastornos comórbidos, e incluyeron en el mismo grupo de análisis estudios con TDAH más trastornos por uso de sustancias y estudios con TDAH sin comorbilidad, lo que generó una heterogeneidad significativa en los resultados del grupo del metilfenidato y las anfetaminas de acción prolongada (Peterson et al. 2008). En el último metaanálisis publicado, se incluyeron 16 publicaciones que evaluaron la eficacia de metilfenidato de forma aleatorizada y frente a placebo (Koesters et al. 2008). En este estudio, se concluyó que metilfenidato es eficaz en adultos con TDAH, pero el tamaño del efecto observado fue 0,42, considerablemente más bajo que el de Faraone et al. Los autores argumentaron que en el artículo de Faraone existía un error en el cálculo estadístico realizado.

1.6.1.2. Anfetaminas

Aunque el metilfenidato es el psicoestimulante del que se dispone de un mayor número de estudios, también se ha evaluado la eficacia de otros psicoestimulantes para el tratamiento del TDAH en adultos. Después del metilfenidato, las anfetaminas, en sus diferentes formulaciones, son los fármacos que más evidencias disponen de la eficacia sobre los síntomas del TDAH (Tabla 11). Se han realizado tres ensayos clínicos controlados con dextroanfetamina LI, dos con diseño paralelo (Paterson et al. 1999; Weiss and Hechtman 2006) y uno cruzado (Taylor and Russo 2001), observándose en

todos ellos una disminución significativa de los síntomas del TDAH en comparación con placebo, con tasas de respuesta entre el 48 y el 58% de los sujetos. El rango de dosis estudiado fue entre 10 mg/día y 40 mg/día. El estudio más relevante fue el de Weiss et al. (2006), ya que incluyeron 98 sujetos y la duración del estudio fue de 20 semanas, siguiendo un régimen de dosis flexible, hasta un máximo de 40 mg/día. Además, la calidad de este estudio tiene un índice de Jadad de 5 puntos (máxima puntuación para un ensayo clínico aleatorizado). En este estudio se observó que la presencia a lo largo de la vida de un trastorno de ansiedad o depresivo, se asoció a un aumento de la tasa de respuesta a dextroanfetamina.

Tabla 11. Estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de eficacia de las anfetaminas en el tratamiento del TDAH en adultos sin comorbilidad

AUTOR	N	DISEÑO	FÁRMACO	RESULTADO
DAF LI				
Paterson 1999	68	Paralelo, 6sem.	DAF LI 0,3 mg/kg/día (23 mg/día)	Tasa de respuesta del 58%
Taylor 2001	22	Cruzado, 3 sem.	DAF LI 0,3 mg/kg/día (22 mg/día) Modafinilo (207 mg/día)	Mejora significativa con DAF LI y modafinilo. Tasa respuesta del 48%
Weiss 2006	98	Paralelo, 20 sem.	DAF LI + PSI (10-40 mg/día) DAF LI+ P + PSI P+ PSI	Mejora significativa con DAF LI, no respuesta significativa con paroxetina asociada o en monoterapia
SMA LI				
Spencer 2001a	30	Cruzado, 3 sem.	SMA LI 0,3-0,9 mg/kg/día (20-60 mg/día)	Respuesta significativa en el 70% de los casos
SMA XR				
Weisler 2005	255	Paralelo, 4 sem.	SMA XR 0,6 mg/kg/día (20,40 o 60 mg/día)	Respuesta significativa en el 42% de los sujetos
LISDEXANFETAMINA				
Adler 2008b	420	Paralelo, 4 sem.	LIS (30,50 o 70 mg/día)	Respuesta significativa en el 57-62% de los casos
SPD465				
Spencer 2008	272	Paralelo, 7 sem.	SPD465 48 mg/día (12,5-75 mg/día)	Respuesta significativa frente al placebo durante 16h/día

DAF LI: Dextroanfetamina de liberación inmediata; SMA LI: sales mixtas de anfetamina de liberación inmediata; SMA XR: sales mixtas de anfetamina de liberación prolongada; P: paroxetina; PSI: psicoterapia; LIS: lisdexanfetamina.

Las sales mixtas de anfetamina LI se han estudiado en 30 adultos, mediante un estudio doble ciego, aleatorizado con placebo y cruzado, con unas dosis entre 20 y 60 mg/día, durante tres semanas en cada rama (Spencer et al. 2001a). Se observó una tasa de respuesta del 70%, en relación con las dosis del fármaco, pero no se observó ninguna asociación con otras variables, como antecedentes de comorbilidad o el género. El estudio con sales mixtas de anfetaminas XR incluyó una muestra de 255 sujetos que realizaron tratamiento durante cuatro semanas, con dosis fijas de 20, 40 ó 60 mg/día, en un diseño paralelo y controlado con placebo (Weisler 2005). Los sujetos con el fármaco activo mostraron una tasa de respuesta del 42% frente al 20% con el placebo. Asimismo, los pacientes con puntuaciones más elevadas en los síntomas del TDAH, mostraron una mayor respuesta con las dosis altas. El tamaño del efecto medio fue de 0,8, y se observó que los efectos de las sales mixtas de anfetaminas tenían una duración de 12 horas. El fármaco fue bien tolerado, mostrando los efectos secundarios típicos de los estimulantes, sin observarse alteraciones en los signos vitales ni el ECG. En otros ensayos se ha estudiado la efectividad y la seguridad a largo plazo (hasta 24 meses) de las sales mixtas de anfetaminas (dosis entre 20-60 mg/día), así como los cambios en la calidad de vida, observándose que es un fármaco seguro y eficaz en adultos con TDAH (Biederman et al. 2005b; Goodman et al. 2005; Weisler 2005; Weisler et al. 2005).

Se ha desarrollado una nueva formulación de las sales mixtas de anfetaminas XR, la molécula SPD465, para conseguir una duración de efecto de 16 horas, con una toma al día. Recientemente, se ha publicado un ensayo clínico, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y de diseño paralelo, con una muestra de 272 adultos con TDAH y una duración de 7 semanas (Spencer et al. 2008a). La dosificación fue flexible (12,5-75 mg/día) con unas dosis medias de 47,9 mg/día. Se observaron diferencias significativas frente al placebo en la mejora de los síntomas del TDAH a lo largo de 16 h al día. Los efectos secundarios fueron los típicos para otros estimulantes, mostrando una buena tolerancia. Por otra parte, se ha observado una mejora significativa en las medidas de calidad de vida con el SPD465 en adultos con TDAH (Spencer et al. 2008b).

La lisdexanfetamina es un profármaco de la unión de una molécula de l-lisina y dextroanfetamina que adquiere propiedades estimulantes a partir del metabolismo de

primer paso que separa ambas moléculas (Cowles 2009; Najib 2009). Tiene una duración de doce horas con una única toma diaria y como no presenta efectos psicoestimulantes por vía intravenosa o intranasal, presenta un menor riesgo de abuso (Cowles 2009; Faraone and Upadhyaya 2007). El ensayo clínico con lisdexanfetamina es el que ha incluido un mayor número de pacientes adultos con TDAH (n=420) (Adler et al. 2008b). Mediante un estudio doble ciego, controlado con placebo, paralelo, se evaluó la eficacia de 30, 50 ó 70 mg/día en dosis fijas, durante un periodo de cuatro semanas. Se observó una mejoría significativa con todas las dosis de lisdexanfetamina estudiadas respecto al placebo. Así la tasa de respuesta fue entre 57-62%, mientras que con placebo fue del 29%. El fármaco fue bien tolerado, sin observarse alteraciones cardiovasculares destacables.

1.6.1.3. Otros estimulantes: bupropion, pemolina y modafinilo

El bupropion es otro fármaco empleado en el tratamiento del TDAH en adultos, a pesar de que no dispone de la indicación por ninguna agencia reguladora. Inhibe la recaptación de dopamina y de noradrenalina por lo que también se puede considerar como un estimulante (Castells et al. 2007). En un ensayo doble ciego, controlado con placebo y paralelo, que incluyó 40 adultos con TDAH el bupropion SR mostró ser superior al placebo en el control de los síntomas del trastorno (Wilens et al. 2001). Se empleó un régimen de dosis flexibles (media 362 mg/día) durante seis semanas, con una respuesta terapéutica del 52% cuando se definía como una puntuación en el cambio de la ICG de 1 ó 2 y, del 76% cuando se definía como una disminución del 30% en los síntomas de TDAH valorados con la DSM-IV checklist, en comparación con la del placebo que fueron del 11% y del 37% respectivamente (Wilens et al. 2001). Otro estudio con la misma metodología que el anterior, pero con 59 pacientes y unas dosis medias de 298 mg/día, también observó resultados similares (Reimherr et al. 2005a). El mayor estudio realizado con el bupropion de liberación prolongada en adultos con TDAH (n=162), confirmó los anteriores resultados, mostrándose eficaz y bien tolerado con una dosis máxima hasta 450 mg/día, en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de dosis flexibles y paralelo (Wilens et al. 2005).

La pemolina dispone de dos ensayos clínicos controlados con placebo (Wender et al. 1981; Wilens et al. 1999b). Los resultados muestran que la pemolina es más eficaz que el placebo, aunque la respuesta terapéutica es inferior a la del metilfenidato o a la de los derivados anfetamínicos. Además, la pemolina presenta el riesgo añadido de causar hepatotoxicidad grave (Marotta and Roberts 1998; Rosh et al. 1998), por lo que se ha retirado del mercado.

El modafinilo ha mostrado resultados positivos en el tratamiento del TDAH en adultos, aunque sólo se han llevado a cabo dos ensayos clínicos con pocos pacientes, por lo que son necesarios más estudios para dilucidar el papel de este fármaco en el tratamiento del TDAH (Taylor and Russo 2000; Turner et al. 2004). En el primer estudio, se comparó la eficacia del modafinilo (dosis medias de 207 mg/día) con dextroanfetamina (22 mg/día) y placebo, mediante un diseño doble ciego, aleatorizado, cruzado de tres fases, con una duración de tres semanas por cada una de ellas (Taylor and Russo 2000). Se estudió la eficacia en 22 pacientes mediante escalas de gravedad del TDAH y pruebas neuropsicológicas. Tanto el modafinilo como la dextroanfetamina se asociaron a una reducción significativa de los síntomas del TDAH en comparación al placebo, sin objetivarse cambios relevantes en las pruebas neuropsicológicas administradas. Los efectos secundarios más frecuentes fueron insomnio, irritabilidad y disminución del apetito. En el segundo estudio, se evaluó la eficacia del modafinilo mediante un trabajo doble ciego, aleatorizado frente placebo y cruzado, en una muestra de 20 sujetos (Turner et al. 2004). Se empleó una dosis única de 200 mg, observándose que reducía de forma significativa los síntomas de inatención y mejoraba la inhibición de respuesta. En estos momentos los estudios de registro para la FDA están parados por la aparición de diferentes casos con síndrome de Stevens-Johnson (Tcheremissine and Salazar 2008).

1.6.1.4. *Psicoestimulantes y TDAH con trastornos comórbidos*

La comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos es frecuente en los adultos con TDAH, como se ha descrito en el apartado clínico. Por este motivo se han realizado estudios que evalúan la eficacia de diferentes psicoestimulantes en pacientes con

comorbilidad. Se han publicado cinco ensayos clínicos doble ciego y controlados con placebo, que evalúan la eficacia de metilfenidato en adultos con TDAH y dependencia a tóxicos (cocaína, opiáceos o alcohol) (Carpentier et al. 2005; Levin et al. 2001; Levin et al. 2007; Levin et al. 2006; Schubiner et al. 2002). Globalmente, los resultados de estos estudios muestran que el tratamiento con metilfenidato no incrementa el consumo de tóxicos, pero la mejoría del TDAH es más errática que la observada en los anteriores estudios sin comorbilidad, observándose en la mayoría de ellos resultados negativos. Tampoco el tratamiento con metilfenidato parece mostrar una reducción del consumo de tóxicos, a pesar de que todos estos estudios incluyen un módulo de tratamiento psicológico asociado al tratamiento con metilfenidato. Los trabajos del grupo de Levin se realizaron con metilfenidato SR con dosis máximas entre 20 mg/día hasta 80 mg/día y con diseño paralelo (Levin et al. 2001; Levin et al. 2007; Levin et al. 2006). Mientras los otros dos estudios se realizaron con metilfenidato LI con dosis máximas de 45 mg/día (Carpentier et al. 2005) y 90 mg/día (Schubiner et al. 2002), con un diseño cruzado y paralelo, respectivamente. También se ha estudiado el efecto de la administración concomitante de metilfenidato SR (40-60 mg/día) y cocaína intravenosa en un estudio doble ciego, en una muestra pequeña de siete pacientes ingresados (Collins et al. 2006). Se observó que el uso de metilfenidato era seguro a nivel cardiovascular y que disminuía algunos de los efectos reforzadores de la cocaína. Por otra parte, no se observó un efecto diferente de la cocaína entre los pacientes con TDAH (n=7) y los sujetos sin TDAH (n=7).

El bupropion también se ha estudiado en pacientes con TDAH y trastorno por dependencia a cocaína comórbido. En una cohorte de 11 pacientes, la administración de bupropion conjuntamente con psicoterapia redujo la sintomatología de TDAH y disminuyó el número de consumos de cocaína (Levin et al. 2002). Sin embargo, en un estudio doble ciego, aleatorizado y paralelo de tres ramas, no se observaron diferencias frente a placebo (Levin et al. 2006). En este trabajo se comparó la eficacia de bupropion y de metilfenidato SR en el control de los síntomas TDAH, en una muestra de 98 sujetos en tratamiento con mantenimiento de metadona y en el 58% de la muestra, también dependencia de cocaína. En otro estudio abierto con pacientes adultos diagnosticados de TDAH y trastorno bipolar comórbido, bupropion mostró resultados positivos en el control de ambas patologías, sin evidenciarse una

reagudización del trastorno bipolar (Wilens et al. 2003). Una limitación de este estudio, a parte de ser abierto, es que la mayoría de pacientes presentaban un trastorno bipolar tipo II, por tanto es difícil extrapolar los resultados al trastorno bipolar tipo I.

1.6.1.5. *Psicoestimulantes y adherencia al tratamiento*

Uno de los problemas más importantes del tratamiento farmacológico del TDAH, más allá del posible riesgo de abuso, es que los pacientes adultos tienden a olvidar la toma de la medicación (Safren et al. 2007). En las formulaciones de acción corta, como el metilfenidato LI, se requiere una dosificación de tres tomas al día. Este régimen de dosis, unido a la cronicidad del TDAH, puede reducir la adherencia y la efectividad del tratamiento. En este sentido, se ha estimado que la frecuencia de incumplimiento del tratamiento en niños con TDAH oscila entre el 20% y 65% (Swanson 2003). En un trabajo en adultos se observó que tan sólo un 26% de los 27 sujetos evaluados tomó bien la medicación durante las últimas dos semanas previas al estudio (Safren et al. 2007). La adherencia al tratamiento se relaciona inversamente con el número de comprimidos tomados diariamente, por lo que se puede incrementar con la reducción de la frecuencia de las dosis (Claxton et al. 2001; Osterberg and Blaschke 2005). Por estos motivos, durante los últimos años se han desarrollado tratamientos para el TDAH que precisen una única toma diaria, como el metilfenidato OROS, el metilfenidato SR o las sales mixtas de anfetaminas XR. En adultos se suele recomendar el empleo de formulaciones de acción prolongada para mejorar el cumplimiento del tratamiento, pero no se han realizado estudios que comparen la adherencia y efectividad en adultos entre las formulaciones de acción corta y prolongada.

1.6.2. **Fármacos no psicoestimulantes**

La administración de psicoestimulantes en pacientes con TDAH, que muestran una especial vulnerabilidad al desarrollo de trastornos por uso de sustancias, ha provocado que la investigación farmacológica se haya centrado en la búsqueda de otros psicofármacos sin potencial de abuso (Ramos-Quiroga et al. 2006b). Se dispone de

ensayos clínicos controlados con fármacos no estimulantes para el tratamiento del TDAH en adultos como atomoxetina, antidepresivos tricíclicos, agonistas alfa 2 adrenérgicos, como la guanfacina y fármacos nicotínicos (Spencer et al. 2004a; Verbeeck et al. 2009). A continuación se detallarán aquellos psicofármacos que disponen de estudios controlados, y por tanto, más evidencias de su eficacia y seguridad en el tratamiento del TDAH en adultos.

1.6.2.1. Atomoxetina

La atomoxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina que dispone de la indicación por la FDA para el tratamiento del TDAH en adultos. Es el único de los fármacos no estimulantes que cuenta con la indicación para TDAH (Ramos-Quiroga et al. 2006a). Se han publicado un total de nueve estudios doble ciego con atomoxetina en adultos con TDAH (Tabla 12).

Tabla 12. Estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de eficacia y seguridad de atomoxetina en el tratamiento del TDAH en adultos

AUTOR	N	DISEÑO	FÁRMACO	RESULTADO
Spencer 1998	30	Cruzado, 3 sem.	ATX 76 mg/día	Mejora significativa de los síntomas del TDAH en el 52% de los casos
Michelson 2003	280 256	Paralelo, 10 sem. Paralelo, 10 sem.	ATX 90 mg/día (60-120 mg/día)	Mejora significativa de los síntomas del TDAH frente al placebo
Wernicke 2004	472	Paralelo, 4 sem.	ATX 90 mg/día (60-120 mg/día)	Sin diferencias en cuanto a seguridad entre la retirada progresiva y abrupta de ATX
Reimherr 2005b	536*	Paralelo, 10 sem	ATX 90 mg (60-120 mg/día)	Mejora significativa de los síntomas de desregulación emocional
Chamberlain 2007	22 TDAH 20 controles	Cruzado, 1 día	ATX 60 mg	ATX se asoció a un incremento significativo del control del impulso frente a placebo. Sin efecto sobre la memoria de trabajo
Adler 2008c	410	Paralelo, 6 meses	ATX 85,2 mg/día (40-80 mg/día)	No se observaron diferencias significativas en las variables de calidad de vida, la productividad y conducta durante la conducción. Baja retención en el estudio (38,5%)
Wilens 2008	147 TDAH+T.D. Alcohol	Paralelo, 12 sem. Extensión abierta de 12 sem.	ATX 89,9 mg/día (25-100 mg/día)	Reducción significativa de los síntomas del TDAH y de los días de intoxicación. Sin efecto sobre la tasa de recaídas
Adler 2009a	442 TDAH+ Fobia social	Paralelo, 16 sem.	ATX 82,9 mg/día (40-100 mg/día)	Mejora significativa frente al placebo del TDAH, de la fobia social y calidad de vida
Adler 2009b	501	Paralelo, 6 meses	ATX 84,5 mg/día (25-100 mg/día)	Mejora significativa de los síntomas del TDAH frente al placebo. Baja retención (37,6%)

ATX: atomoxetina

El primer trabajo publicado en adultos fue un estudio doble ciego, cruzado, frente a placebo, de tres semanas de duración en cada fase y con 30 pacientes, que mostró resultados positivos, con unas dosis medias de 76 mg/día (Spencer et al. 1998). En este estudio se definió la eficacia como disminución de los síntomas en un 30% respecto a la puntuación basal, la atomoxetina logró una proporción de respondedores del 52%, mientras que el placebo sólo del 9%. Posteriormente se han realizado dos ensayos clínicos independientes uno del otro, pero con idéntica metodología, que se han publicado conjuntamente en el mismo artículo (Michelson et al. 2003). Ambos

tenían un diseño doble ciego, paralelo, aleatorizados frente a placebo y con una duración de diez semanas. En el primer estudio se incluyeron 280 sujetos y 256 en el segundo, con una dosificación flexible desde 60 mg/día hasta 120 mg/día en dos tomas diarias. La dosis más frecuente al finalizar el estudio fue 90 mg/día, observándose en ambos estudios diferencias estadísticamente significativas en la disminución de los síntomas del TDAH frente a placebo (Michelson et al. 2003). Los efectos secundarios más frecuentes fueron boca seca, incremento de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca, insomnio, náuseas, disminución del apetito y constipación. Al finalizar el estudio tan sólo 14 pacientes de la rama de atomoxetina abandonaron el estudio debido a efectos secundarios (9 en la de placebo). Se ha comparado la seguridad de la retirada brusca o progresiva de atomoxetina en adultos, sin evidenciarse diferencias entre ambos tipos de retirada ni síntomas compatibles con un síndrome de retirada (Wernicke et al. 2004). En el marco de un estudio de continuación abierto de atomoxetina a largo plazo (4 años), los primeros resultados a 97 semanas de seguimiento sobre 384 sujetos, han mostrado que atomoxetina es un fármaco eficaz, seguro y bien tolerado (Adler et al. 2005). Estos resultados se han confirmado en el análisis final, a los cuatro años de seguimiento, observándose que atomoxetina mantiene la eficacia y se tolera bien (Adler et al. 2008d). Este es el estudio de mayor tiempo de seguimiento de un tratamiento farmacológico para el TDAH en adultos. Por otra parte, se observó un elevado porcentaje de pacientes que no finalizaron el estudio a los cuatro años (85%). Principalmente por falta de eficacia (26%), por decisión del paciente (17%), por efectos secundarios (12%) y violaciones del protocolo (5%). Los efectos secundarios más frecuentes tras cuatro años de seguimiento fueron boca seca (24%), cefalea (22%), insomnio (19%), disfunción eréctil (18%), náuseas (16%), y constipación (14%). En un estudio reciente, doble ciego, paralelo y controlado con placebo, de seis meses de duración se confirmaron los resultados obtenidos en los estudios de seguimiento abiertos (Adler et al. 2009b). La muestra estaba formada por 501 pacientes y se administró atomoxetina en dosis única matinal. Completaron el estudio 94 de los 250 sujetos aleatorizados al fármaco activo. Se observó una disminución estadísticamente significativa de los síntomas del TDAH con atomoxetina en comparación al placebo, tanto a las diez semanas de evolución como a los seis meses. Los efectos secundarios fueron similares a los referidos en anteriores estudios. Se ha estudiado el efecto de atomoxetina sobre la adaptación funcional de adultos con

TDAH en un estudio doble ciego, paralelo, aleatorizado frente a placebo de seis meses de duración (Adler et al. 2008c). Se incluyeron 410 sujetos y las dosis de atomoxetina fueron desde 40 mg/día hasta 80 mg/día, en toma única matinal. No se observaron diferencias frente a placebo en la variable principal, la *Endicott Work Productivity Scale* (EWPS), mientras que en la escala de calidad de vida para adultos con TDAH (AAQoL, *Adult ADHD Quality of Life Measure*), únicamente se observaron diferencias en la subescala que valora la capacidad de manejar los retos diarios y la sensación de bien estar con uno mismo. Tampoco se observaron diferencias significativas en las puntuaciones autorreportadas de un cuestionario que valora comportamientos durante la conducción (DBS, *Driving Behavior Survey*), aunque en las valoraciones realizadas por un observador se obtuvieron diferencias frente a placebo. A los seis meses de tratamiento atomoxetina redujo de forma significativa las puntuaciones totales de síntomas del TDAH en comparación con el placebo, pero no para todas las escalas de gravedad empleadas. Por otra parte un porcentaje elevado de sujetos no finalizaron el estudio, tan sólo el 38,5% del grupo de atomoxetina y el 48,9% del placebo. En este estudio la respuesta a placebo fue superior a la observada en otros estudios, probablemente por que en los criterios de inclusión no se introdujo la necesidad de una puntuación mínima en las escalas de gravedad.

En el contexto de los dos estudios controlados con atomoxetina, anteriormente comentados, se ha estudiado la frecuencia de síntomas de desregulación emocional (labilidad afectiva, hiperreactividad emocional, irritabilidad e ira) en la muestra total de 536 sujetos (Reimherr et al. 2005b). Se observó que el 32% de los pacientes presentaban estos síntomas y que no se relacionaban con la presencia de depresión o ansiedad. Los sujetos con desregulación emocional, mostraron mayor gravedad del TDAH a nivel basal. Por otra parte, la atomoxetina se asoció a una reducción significativa de la desregulación emocional, comparable a la mejoría de los síntomas totales del TDAH. Los pacientes con síntomas de desregulación emocional en comparación a los sujetos que no mostraban esta clínica, presentaron una mayor respuesta a atomoxetina, a la vez que la mejoría con placebo fue menor.

Dos estudios han evaluado los efectos de la atomoxetina sobre el control de la

inhibición en adultos. El primero de ellos con un diseño doble ciego, cruzado y controlado con placebo, en el cual se incluyeron 22 sujetos con TDAH, a los que se les administró una dosis única de atomoxetina de 60 mg y en otra fase placebo (Chamberlain et al. 2007). Los resultados se compararon con un grupo control de 20 sujetos sin TDAH. Se observó que atomoxetina incrementaba de forma significativa el control del impulso frente al placebo, no así la memoria de trabajo. En el segundo estudio se incluyeron 19 voluntarios sanos y se realizó una RMNf mientras completaban un paradigma para evaluar el control de la inhibición (Chamberlain et al. 2009). Se administró una única toma de 40 mg frente a placebo, en diseño doble ciego, aleatorizado y cruzado. Se observó que atomoxetina mejoraba el control del impulso, e incrementaba la activación del área frontal inferior derecha. También se midieron los niveles plasmáticos de atomoxetina, asociándose éstos con el incremento en la activación de la zona frontal inferior derecha en los sujetos que se observó una mejoría en el control del impulso.

1.6.2.2. *Atomoxetina y TDAH con otros trastornos psiquiátricos*

Atomoxetina se ha estudiado en pacientes con trastorno por uso de sustancias comórbido, debido a su perfil farmacológico no estimulante y su nula capacidad adictiva (Jasinski et al. 2008; Lile et al. 2006). El estudio de Wilens et al. evaluó la eficacia de atomoxetina sobre el TDAH comórbido a la dependencia de alcohol en 147 sujetos, mediante un estudio de dos fases (Wilens et al. 2008a). La primera constaba de un seguimiento de 12 semanas, con un diseño doble ciego, aleatorizado a placebo y paralelo, con unas dosis de atomoxetina entre 25 mg/día y 100 mg/día. Al finalizar esta fase, se continuaba el estudio de forma abierta con atomoxetina. En el momento de inclusión en el estudio los sujetos debían tener un mínimo de cuatro días de abstinencia. Al finalizar el estudio se observó una reducción significativa de los síntomas del TDAH (tamaño del efecto 0,48), y una reducción de los días de intoxicación alcohólica. Sin embargo, no se observó una disminución en la tasa de recaídas en el consumo de alcohol. Otro estudio con un diseño abierto, evaluó la eficacia de atomoxetina en 14 sujetos con dependencia a marihuana y sin TDAH (Tirado et al. 2008). No se observó una reducción del consumo en los ocho pacientes

que completaron el estudio, describiéndose efectos secundarios gastrointestinales en el 77% de los sujetos. Esta frecuencia es superior a la observada en otros trabajos con atomoxetina.

La atomoxetina también se ha evaluado en pacientes adultos con TDAH y fobia social comórbida, mediante un ensayo clínico, multicéntrico, doble ciego, y controlado con placebo de 16 semanas de duración (Adler et al. 2009a). Se reclutaron un total de 442 sujetos y se pautó atomoxetina en dosis flexibles desde 40 mg/día hasta 100 mg/día, con unas dosis medias finales de atomoxetina de 82,9 mg/día. Se observaron diferencias significativas respecto al placebo en la disminución de los síntomas del TDAH y de la fobia social, así como en la mejora de la calidad de vida. La atomoxetina fue bien tolerada, mostrando un perfil de efectos secundarios parecido a los de anteriores estudios.

1.6.2.3. *Otros fármacos no psicoestimulantes*

Los antidepresivos tricíclicos, especialmente aquellos con un perfil más noradrenérgico también han sido ensayados en el TDAH. Un ensayo clínico doble ciego, paralelo y aleatorizado, de seis semanas de duración evaluó la eficacia de desimipramina 200 mg/día frente a placebo en una muestra de 41 sujetos (Wilens et al. 1996). En este ensayo clínico la desimipramina fue más eficaz que el placebo, observándose una respuesta terapéutica del 68%, frente al 0% en los pacientes que recibieron placebo. Algunos autores han propuesto que desimipramina podría ser un tratamiento de primera elección para el TDAH en adultos (Higgins 1999). Sin embargo, no se han realizado más estudios con la molécula ni la desimipramina está disponible en España.

También se ha estudiado la eficacia de fármacos que actúen sobre los receptores nicotínicos. En una serie de casos de adultos se describió la posible utilidad de parches de nicotina en el tratamiento del TDAH (Levin et al. 1996). Posteriormente, se ha llevado a cabo un ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado frente a placebo y cruzado, con el ABT-418, un compuesto con actividad colinérgica, ya que es un agonista selectivo potente de los receptores nicotínicos (Wilens et al. 1999a). Se incluyeron 32

sujetos, con un seguimiento en cada rama de 3 semanas y se administró ABT-418 en forma de parches de 75 mg/día. Se observó una disminución significativa de los síntomas del TDAH en comparación al placebo, sobre todo en los síntomas de inatención. También, se ha evaluado la eficacia de un agonista parcial nicotínico, el ABT-089, en un estudio piloto, doble ciego, aleatorizado y cruzado (Wilens et al. 2006). Se comparó la eficacia de 4 mg/día, 8 mg/día y 40 mg/día frente a placebo, en una muestra de 11 pacientes adultos con TDAH y con un seguimiento de 2 semanas en cada rama. Se incluyeron inicialmente un total de 61 sujetos pero el promotor paró el estudio debido a la aparición de nuevos resultados preclínicos, por lo que tan sólo se pudieron evaluar los resultados de los primeros 11 sujetos que lo finalizaron. Se observó una reducción significativa de los síntomas del TDAH con las dosis de 4mg/día y 8 mg/día. Los efectos adversos más frecuentes fueron cefalea, somnolencia, dolor (en piernas y dientes), aumento del apetito y nerviosismo.

Se dispone de datos limitados sobre la eficacia de otros fármacos no psicoestimulantes para el tratamiento del TDAH en adultos, como la guanfacina (Taylor and Russo 2001), la venlafaxina (Adler et al. 1995; Findling et al. 1996; Hedges et al. 1995; Upadhyaya et al. 2001; Wilens et al. 1995a), el propranolol (Mattes 1986), la duloxetina (Tourjman and Bilodeau 2009), la oxcarbamacepina (Davids et al. 2006), aminoácidos (Wilens 2003), las sales de litio (Dorrego et al. 2002; Wilens 2003) o el NS2359 (Wilens et al. 2008b). Exceptuando la guanfacina, el resto de los fármacos citados disponen de escasos estudios de eficacia en pacientes con TDAH, generalmente con un diseño abierto, no aleatorizado y con muestras pequeñas, lo que ha limitado su introducción en la práctica clínica habitual. De este grupo de fármacos, sólo las sales de litio, la guanfacina y el NS2359, disponen de un ensayo clínico controlado y doble ciego (Dorrego et al. 2002; Taylor and Russo 2001; Wilens et al. 2008b). A pesar de que sólo se ha realizado un ensayo controlado en adultos, la guanfacina es el que más evidencias dispone ya que se han publicado diversos estudios con muestras de niños y adolescentes, que han demostrado su eficacia y seguridad en el manejo del TDAH (Sagvolden 2006; Sallee et al. 2008). En el estudio con sales de litio se obtuvieron resultados positivos sobre los síntomas del TDAH (Dorrego et al. 2002) y en el trabajo con el NS2359 (un inhibidor potente de la recaptación de la noradrenalina, la serotonina y la dopamina) el resultado fue negativo, observándose únicamente una disminución de los síntomas de inatención

(Wilens et al. 2008b).

2. HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS

1. El TDAH en adultos es una entidad clínica real con un diagnóstico válido y comparte con el TDAH infantil factores genéticos de susceptibilidad en relación al sistema de neurotransmisión serotoninérgico y a las neurotrofinas y sus receptores. Alguno de estos factores genéticos de riesgo pueden ser específicos de edad.
2. La versión española de la escala ASRS v1.1 es un cuestionario de cribado rápido que permite identificar correctamente a los pacientes adultos con TDAH. La puntuación de forma cuantitativa con un rango entre 0 y 24 presenta unas mejores propiedades psicométricas que la evaluación dicotómica con un rango entre 0 y 6.
3. Los pacientes adultos con TDAH muestran una bajo cumplimiento terapéutico con metilfenidato de liberación inmediata. El cambio a metilfenidato OROS mejora el cumplimiento y la efectividad del tratamiento.

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

1. Estudiar si existe asociación entre el TDAH y diferentes polimorfismos de genes que codifican proteínas relacionadas con el sistema de neurotransmisión serotoninérgico, tanto en adultos como en niños.
2. Evaluar si los subtipos de TDAH presentan diferente distribución de frecuencias de las variantes polimórficas de los genes del sistema serotoninérgico estudiados.
3. Analizar si polimorfismos de genes que codifican factores neurotróficos y sus receptores confieren un mayor riesgo genético de presentar un TDAH en adultos y en niños.
4. Evaluar si los subtipos de TDAH presentan diferente distribución de frecuencias de las variantes polimórficas estudiadas en genes que codifican factores neurotróficos y sus receptores.
5. Estudiar la validez de la versión en español del cuestionario de cribado del TDAH en adultos (ASRS v1.1) en un contexto clínico ambulatorio.
6. Identificar la mejor estrategia de puntuación del cuestionario ASRS v1.1 en un contexto clínico ambulatorio.
7. Comparar el cumplimiento terapéutico, efectividad y seguridad de metilfenidato OROS frente a metilfenidato de liberación inmediata en adultos con TDAH.

4. PUBLICACIONES

RIBASÉS, M.; RAMOS-QUIROGA, J.A.; HERVÁS, A.; BOSCH, R.; BIELSA, A.; GASTAMINZA, X.; ARTIGAS, J.; RODRÍGUEZ-BEN, S.; ESTIVILL, X.; CASAS, M.; CORMAND, B.; BAYES, M. Exploration of 19 serotonergic candidate genes in adults and children with attention-deficit/hyperactivity disorder identifies association for 5HT2A, DDC and MAOB. Molecular Psychiatry. 14: 71-85, 2009.

ORIGINAL ARTICLE

Exploration of 19 serotonergic candidate genes in adults and children with attention-deficit/hyperactivity disorder identifies association for *5HT2A*, *DDC* and *MAOB*

M Ribasés^{1,11}, JA Ramos-Quiroga^{1,2,11}, A Hervás³, R Bosch¹, A Bielsa¹, X Gastaminza¹, J Artigas⁴, S Rodríguez-Ben³, X Estivill^{5,6,7}, M Casas^{1,2}, B Cormand^{8,9,10} and M Bayés^{5,6,7}

¹Department of Psychiatry, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Catalonia, Spain; ²Department of Psychiatry and Legal Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain; ³Child and Adolescent Mental Health Unit, Department of Psychiatry, Hospital Mútua de Terrassa, Barcelona, Catalonia, Spain; ⁴Unitat de Neuropediatria, Hospital de Sabadell, Corporació Sanitària Parc Taulí, Barcelona, Catalonia, Spain; ⁵Genes and Disease Program, Center for Genomic Regulation (CRG), UPF, Barcelona, Catalonia, Spain; ⁶Centro Nacional de Genotipado (CeGen), Barcelona, Catalonia, Spain; ⁷CIBER Epidemiología y Salud Pública, Instituto de Salud Carlos III (CRG), Barcelona, Catalonia, Spain; ⁸Departament de Genètica, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain; ⁹CIBER Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III, Barcelona, Catalonia, Spain and ¹⁰Institut de Biomedicina de la Universitat de Barcelona (IBUB), Barcelona, Catalonia, Spain

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a common psychiatric disorder in which different genetic and environmental susceptibility factors are involved. Several lines of evidence support the view that at least 30% of ADHD patients diagnosed in childhood continue to suffer the disorder during adulthood and that genetic risk factors may play an essential role in the persistence of the disorder throughout lifespan. Genetic, biochemical and pharmacological studies support the idea that the serotonin system participates in the etiology of ADHD. Based on these data, we aimed to analyze single nucleotide polymorphisms across 19 genes involved in the serotonergic neurotransmission in a clinical sample of 451 ADHD patients (188 adults and 263 children) and 400 controls using a population-based association study. Several significant associations were found after correcting for multiple testing: (1) the *DDC* gene was strongly associated with both adulthood ($P=0.00053$; odds ratio (OR)=2.17) and childhood ADHD ($P=0.0017$; OR=1.90); (2) the *MAOB* gene was found specifically associated in the adult ADHD sample ($P=0.0029$; OR=1.90) and (3) the *5HT2A* gene showed evidence of association only with the combined ADHD subtype both in adults ($P=0.0036$; OR=1.63) and children ($P=0.0084$; OR=1.49). Our data support the contribution of the serotonergic system in the genetic predisposition to ADHD, identifying common childhood and adulthood ADHD susceptibility factors, associations that are specific to ADHD subtypes and one variant potentially involved in the continuity of the disorder throughout lifespan.

Molecular Psychiatry (2009) 14, 71–85; doi:10.1038/sj.mp.4002100; published online 16 October 2007

Keywords: ADHD; serotonin; association study; *5HT2A*; *DDC*; *MAOB*

Introduction

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a highly prevalent psychiatric disorder characterized by severe impairment in attention, hyperactivity and/or impulsivity that affects up to 6% of school-age children and from 3 to 6% of adults.^{1–4} Several follow-up studies have shown that at least 30% of ADHD patients diagnosed during childhood continue

to suffer the disorder during adolescence and adulthood.^{5–8} The etiology of ADHD is complex, with the involvement of both genetic and environmental factors. Twin, family and adoption studies, however, support the view that there is a major genetic component in its susceptibility. Higher concordance rates in monozygotic than in dizygotic ADHD twins have been reported, showing a mean estimated heritability of 76%.^{4,9,10} In addition, several family studies have shown increased prevalence of ADHD among relatives of patients with ADHD¹⁰ and adoption studies also suggest a major genetic contribution in the predisposition to ADHD, with biological relatives of ADHD children being more likely to have ADHD than adoptive relatives.¹¹ Although genetic studies have mainly focused on ADHD children,

Correspondence: Dr M Bayés, Genes and Disease Program, Center for Genomic Regulation (CRG), Dr Aiguader 88, Barcelona, 8003, Spain.

E-mail: monica.bayes@crg.es

¹¹These authors contributed equally to this work.

Received 21 March 2007; revised 14 June 2007; accepted 25 July 2007; published online 16 October 2007

several evidences point to the existence of an even stronger genetic component in adult ADHD: (1) there is a higher risk for ADHD among children of ADHD parents than among relatives of children with ADHD, (2) ADHD is more prevalent among relatives of persistent ADHD probands than relatives of remitted ADHD probands and (3) relatives of adolescent probands show greater risk of ADHD than relatives of child probands.^{12–15} These data suggest that persistence of ADHD into adolescence and adulthood is influenced by genetic factors and these might be greater in the etiology of persistent than remitting ADHD.

Studies of genetic susceptibility to ADHD have mainly focused on the dopaminergic neurotransmitter system. However, biochemical, pharmacological and molecular studies support an important role for serotonin neurotransmission, in addition to dopamine, in the etiology of the disorder.¹⁶ In the first place, early biochemical evidence suggested low serotonin levels and reduced serotonergic uptake in platelets from ADHD patients.^{17,18} Altered cerebrospinal fluid concentrations of 5-hydroxyindoleacetic acid, a serotonergic metabolite, are consistently associated with hyperactivity, aggression and impulsive behavior, common characteristics in ADHD.^{19–21} In addition, it has been reported that tryptophan depletion, the essential amino acid for brain serotonin synthesis, impairs learning and memory in healthy controls.²²

Pharmacological studies have also provided insight into the role of serotonin in ADHD susceptibility. Although the most effective treatments for ADHD are based on the administration of stimulant drugs, there is evidence that some serotonin agonists, including selective serotonin reuptake inhibitors, tricyclic antidepressants and monoamine oxidase inhibitors, also reduce ADHD symptoms.^{23–26} Moreover, pharmacological studies in humans and rodents support a contribution of the serotonergic system to psychostimulant-mediated behavior, such as locomotor stimulatory and rewarding effects.^{27–33}

Animal models emphasize the potential importance of serotonin in ADHD too. The decreased locomotion in response to psychostimulants in mice lacking the gene encoding the dopamine transporter (SLC6A3; DAT-KO) depends on serotonergic neurotransmission rather than a direct effect on dopamine reuptake. Once administered, serotonin agonists, which include 5-hydroxytryptophan, L-tryptophan and selective serotonin reuptake inhibitors, markedly attenuate hyperactivity in the DAT-KO mice.³⁴ In addition, mice lacking the 5HT1B receptor show hyperactivity, increased aggression and behavioral disinhibition^{35–39} and 5HT4 receptor knockout mice show attenuated novelty-induced exploratory activity.⁴⁰ Finally, 5HT2 receptor agonists modulate hyperlocomotor activity in rats, and monoamine oxidase inhibitors reduce impulsiveness in animal models of ADHD.^{41,42}

Association studies also provide growing evidence for the involvement of serotonergic genes in ADHD.

Of these, *SLC6A4*, *5HT2A* and *5HT2B* genes are the most widely studied ones. Several case-control and family-based studies have demonstrated association between different *SLC6A4* functional polymorphisms, which include the promoter 5HTT-linked polymorphic region and the 5HTTVNTR in intron 2, and ADHD or ADHD-related psychopathological traits^{43,44} (Supplementary Table 1). Other research groups aimed to determine the involvement of the *5HT2A* and *5HT2B* genes in ADHD in several data sets and reported contradictory results (Supplementary Table 1). Finally, it has been reported that *SLC6A4* together with the serotonin receptor *5HT1A* and the tryptophan hydroxylase gene (*TPH1*) accounted for 3.09% of ADHD variance.⁴⁵

Based on all these data, we hypothesized that alterations in serotonin neurotransmission may be involved in genetic susceptibility to ADHD, and that common risk variants may participate in both childhood and adulthood ADHD. To address these issues, we ran a population-based association study in 451 ADHD patients (188 adults and 263 children) and 400 controls, with single nucleotide polymorphisms (SNPs) covering 19 candidate genes that encode serotonin receptors (5HT1A, 5HT1B, 5HT1D, 5HT1E, 5HT1F, 5HT2A, 5HT2B, 5HT2C, 5HT3A, 5HT3B, 5HT4, 5HT5A, 5HT6 and 5HT7), the serotonin transporter (*SLC6A4*) and enzymes involved in serotonin synthesis (*TPH1* and *DDC*) and degradation (*MAOA* and *MAOB*).

Materials and methods

Subjects

The clinical sample consisted of 451 Caucasoid patients with ADHD recruited from three centers in the Barcelona area (Spain) between 2004 and 2006. All subjects met DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) criteria for ADHD and consisted of 188 adult cases (67% combined ADHD, 29.3% inattentive ADHD and 3.7% hyperactive-impulsive ADHD patients) and 263 children (73% combined ADHD, 22% inattentive ADHD and 5% hyperactive-impulsive ADHD patients). As two child samples were sons of two adult patients, the children were excluded when all the samples were appraised together. Seventy-eight percent of patients were males (72.8% of adults and 82.1% of children). Diagnosis was blind to genotype. The control sample, consisting of 400 Caucasoid-unrelated adult subjects in whom DSM-IV ADHD symptoms have been excluded retrospectively, matched for sex the ADHD clinical group. The average age at assessment was 29.86 years (s.d. = 11.86) for adult ADHD patients, 9.18 years (s.d. = 2.56) for child ADHD patients and 42.38 years (s.d. = 13.6) for the controls. The study was approved by the ethics committee of each participating institution and written informed consent was obtained from all adult subjects, children and their parents.

Clinical assessment

Adulthood ADHD. All adult ADHD patients were recruited from the Department of Psychiatry of the Hospital Universitari Vall d'Hebron. The diagnosis of ADHD in adulthood was evaluated with the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I and II Disorders (SCID-I and SCID-II) and the Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV (CAADID Parts I and II).⁴⁶ Severity of ADHD symptoms was evaluated with the long version of the Conners' ADHD Rating Scale (self-report form CAARS-S:L and observer form CAARS-O:L),⁴⁷ the ADHD Rating Scale (ADHD-RS),⁴⁸ the ADHD Screening Checklist⁴⁹ and the Wender Utah Rating Scale (WURS)⁵⁰ for retrospective symptomatology. The level of impairment was measured with the Clinical Global Impression (CGI), included in the CAADID Part II, and the Sheehan Disability Inventory (SDI).⁵¹ For the evaluation of psychiatric symptoms, patients were filled in the Beck Depression Inventory (BDI), the State Trait Anxiety Inventory (STAI) and the Millon Clinical Multiaxial Inventory (MCMI-II). Full-Scale IQ was estimated with the Vocabulary and Block Design subtests of the WAIS-III. Patients also completed the digit span, arithmetic, Letter-Number Sequencing and Symbol Search subtests of the WAIS-III, the Conners' Continuous Performance Test (CPT),⁵² the California Verbal Learning Test (CVLT), the Logical Memory I-II and Visual Memory I-II of the WMS-R and the trail-making test (Parts A and B).

Childhood ADHD. The same diagnostic procedures were applied in all three Institutions (Department of Psychiatry, Hospital Universitari Vall d'Hebron; Child and Adolescent Mental Health Unit, Hospital Mútua de Terrassa; Unitat de Neuropediatria, Hospital de Sabadell). The diagnosis of ADHD in children was evaluated with the present and lifetime version of the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-age children (K-SADS-PL). Rating scales used to evaluate ADHD symptoms were the Long Version of the Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R:L) and the Long Version of the Conners' Teacher Rating Scale (CTRS-R:L). General psychiatric symptomatology was evaluated using the Achenbach System of Empirically Based Assessment (ASEBA), the Child Behavior Checklist (CBCL) for parents, the Teacher Report Form (TRF) for teachers, the parent and teacher versions of the Strengths and Difficulties Questionnaires (SDQ) and the Clinical Global Impressions of ADHD (CGI). Neuropsychological evaluation included the Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-R: WISC IV). Reading and writing performance was evaluated with the TALE (Spanish reading and writing test, primary education), TALEC (Catalan reading and writing test, primary education) and PROLEC-SE (Catalan reading and writing test, secondary education).^{53,54} Parents completed a general questionnaire on the socio-demographic and general health information of their child and parents'

family psychiatric history. A self-scored questionnaire of ADHD symptoms was filled out by both parents,⁴⁹ who also completed a scale of pregnancy and perinatal information on their child. Parenting style was assessed by the perceived parental rearing practices questionnaire (EMBU).

Exclusion criteria for both adults and children included IQ < 70, schizophrenia or other psychotic disorders, ADHD symptoms due to mood, anxiety, dissociative or personality disorders, adoption, sexual or physical abuse, birth weight < 1.5 kg, and other neurological or systemic disorders that might explain ADHD symptoms.

DNA isolation and quantification

Genomic DNA was isolated from peripheral blood lymphocytes by the salting-out procedure⁵⁵ or using magnetic bead technology with the Chemagic Magnetic Separation Module I and the Chemagic DNA kit, according to the manufacturer's recommendations (Chemagen AG, Baesweiler, Germany). The double-stranded DNA concentrations of all samples were determined on a Gemini XPS fluorometer (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA) using the PicoGreen dsDNA Quantitation Kit (Molecular Probes, Eugene, OR, USA), following the manufacturer's instructions. Subsequently, all DNA samples were normalized to 75 ng μl^{-1} .

SNP selection

We selected 19 candidate genes involved in the serotonergic neurotransmission pathway that encode 14 serotonin receptors (*5HT1A*, *5HT1B*, *5HT1D*, *5HT1E*, *5HT1F*, *5HT2A*, *5HT2B*, *5HT2C*, *5HT3A*, *5HT3B*, *5HT4*, *5HT5A*, *5HT6* and *5HT7*), the serotonin transporter (*SLC6A4*), and four enzymes involved in serotonin synthesis (*TPH1* and *DDC*) and degradation (*MAOA* and *MAOB*) (Supplementary Table 2). For the SNP selection, we used information on the Centre d'Etude du Polymorphisme Humain (CEPH) panel from the HapMap database (www.hapmap.org; release 20, January 2006⁵⁶). To minimize redundancy of selected markers and ensure full genetic coverage of candidate genes, we evaluated with the linkage disequilibrium (LD)-select software,⁵⁷ the LD pattern of the region spanning each candidate gene plus 3–5 kb flanking sequences. TagSNPs were selected at an r^2 threshold of 0.85 from all SNPs with minor allele frequency (MAF) > 0.15 for genes with fewer than 15 tagSNPs (*5HT1A*, *5HT1B*, *5HT1D*, *5HT1E*, *5HT1F*, *5HT2B*, *5HT2C*, *5HT3A*, *5HT3B*, *5HT5A*, *5HT6*, *5HT7*, *SLC6A4*, *TPH1*, *MAOA* and *MAOB*) and MAF > 0.25 for those genes with more than 15 tagSNPs (*5HT2A*, *5HT4* and *DDC*). A total of 129 tagSNPs (69 in multi-loci bins and 60 singletons) were chosen with these criteria. Three additional SNPs located within exons were included in the analysis: rs1058576 in exon 3 of the *5HT2A* gene, rs6318 in exon 4 of the *5HT2C* gene and rs2228673 in exon 5 of the *SLC6A4* gene.

Plex design, genotyping and quality control

We assessed the 132 selected SNPs with the automated assay design pipeline at ms.appliedbiosystems.com/snplex/snplexStart.jsp. Two SNPlex genotyping assays of 47 and 48 SNPs were designed, 27 SNPs were included in two other assays with additional SNPs not related to this project and a proper design could not be achieved for 10 SNPs, which translates into a design rate of 92.4%. To detect population stratification, 48 unlinked anonymous SNPs located at least 100 kb distant from known genes were also genotyped.⁵⁸ All SNPs were genotyped using the SNPlex platform (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) as described.⁵⁹ Briefly, DNA was fragmented by heating at 99 °C for 10 min. Fragmented DNA (150 ng) was dispensed in a 384 microplate and the manufacturer's specifications were followed through phosphorylation, oligonucleotide ligation, exonuclease cleanup, PCR and hybridization steps using liquid-handling robots. Finally, the specifically bound fluorescent probes were eluted and analyzed on an Applied Biosystems 3730xl DNA Analyzer. Two HapMap samples (NA11992 and NA11993) were included in all genotyping assays and a concordance rate of 99.98% with HapMap data was obtained. In addition, no differences were found among four replicate samples.

Statistical analyses

To better understand the genetic predisposition to adult and childhood ADHD, we first analyzed independently both clinical samples. Then, and only when a potential common susceptibility factor was identified, the two data sets were analyzed together. To test the hypothesis that the serotonergic system may confer predisposition on the ADHD clinical subtypes by different mechanisms and to reduce heterogeneity, ADHD patients were also subdivided into two main diagnostic groups, combined ADHD and inattentive ADHD. The hyperactive-impulsive ADHD group could not be considered due to its small sample size ($n=20$). The analysis of minimal statistical power was performed *post hoc* using the Genetic Power Calculator software,⁶⁰ assuming an odds ratio (OR) of 1.5, prevalence of 0.05, significance level of 0.05 and the lowest MAF of 0.153. We tested potential genetic stratification in our sample by analyzing the SNPs in Hardy–Weinberg equilibrium from the 48 anonymous SNP set with three different approaches: (1) the STRUCTURE software (version 2.0)^{61,62} was used under the admixture model, with a length of the burning period and a number of Markov Chain Monte Carlo (MCMC) repeats of 100 000 and performing five independent runs at each K value (from 1 to 5), with K referring to the number of groups to be inferred; (2) the F_{st} coefficient was calculated using the Weir and Cockerham approach with the FSTAT software and the 95% confidence interval was determined by bootstrapping^{63,64} and (3) the method by Pritchard and Rosenberg⁶⁵ was implemented to test whether the genotype distributions at each marker loci (under

codominant, dominant and recessive models) are the same in the case and control groups. As ADHD children were collected by three clinical groups, genetic heterogeneity among them was evaluated by comparing allele frequencies of the 88 autosomic SNPs included in the case–control study using χ^2 tests with the statistical package SPSS 12.0.

Single-marker analysis. The analysis of Hardy–Weinberg equilibrium (threshold set at $P<0.01$) and the comparison of both genotype and allele frequencies between cases and controls was performed using the SNPAssoc R package.⁶⁶ Dominant (11 vs 12 + 22) and recessive (11 + 12 vs 22) models were only considered for those SNPs displaying nominal association when either genotypes under a codominant model or allele frequencies were taken into account. All tests were adjusted for sex. Genotype frequencies of SNPs within genes located on chromosome X were considered in the sample of females, whereas in the comparison of allele frequencies both males and females were analyzed. For the multiple comparison correction, we considered all tests performed and assumed a false discovery rate (FDR) of 15%, which corresponds to a significant threshold of $P<0.00191$, using the Q-value R package.⁶⁷

Multiple-marker analysis. To minimize multiple testing and type I errors (α), we decided *a priori* to restrict the haplotype-based association study to those genes associated with ADHD in the single-marker analyses after correction for multiple comparisons. For each of these genes, rather than simplifying the study to physically contiguous SNPs, the best two-marker haplotype from all possible combinations was identified in the adult sample. Likewise, additional markers (up to four) were added in a stepwise manner to the initial two-SNP haplotype. The best two-, three- and four-marker haplotypes identified within each gene were subsequently evaluated in the child and adult + child samples in order to test the initial association in the other data sets. In all cases, significance was estimated by a permutation procedure using 10 000 permutations with the UNPHASED software.⁶⁸ Since the expectation-maximization algorithm implemented in the UNPHASED software does not accurately estimate low haplotype frequencies,⁶⁹ haplotypes with frequencies <0.05 were excluded. To evaluate potential additive and epistatic effects between the identified risk haplotypes, we first assigned specific estimated haplotypes to individuals considering cases and controls separately with the PHASE 2.0 software.⁷⁰ Then, we implemented a stepwise logistic regression procedure using the statistical package SPSS 12.0. Epistasis analysis was performed by taking genes two by two and comparing two different regression models by a likelihood ratio test. In the first model, we took the affection status as a

dependent variable and the two risk haplotypes as predictive variables. In the second model, we included the interaction between haplotypes as an independent variable in the logistic regression model.

Results

We studied tagSNPs in 19 candidate genes encoding proteins involved in the synthesis, degradation, transport and signaling of the serotonin neurotransmitter system in 451 ADHD cases (188 adults and 263 children) and 400 controls. Of the 132 SNPs initially selected for inclusion in the SNPlex assay, 25 were discarded (10 did not pass through the SNPlex design pipeline, 2 were monomorphic, 6 had genotype calls <90%, 5 had MAFs <0.15 in the control sample and 2 had significant departures from Hardy–Weinberg equilibrium in the control group ($P < 0.01$)). To avoid redundancies in genetic information, we determined the LD pattern in the control group and discarded seven additional SNPs that were in strong LD with other SNPs within the same candidate genes ($r^2 > 0.85$) (Supplementary Table 2). Thus, a total of 100 SNPs with an average genotype call rate of 98.8% (s.d. = 0.7) were used for our final analysis. Taking the SNP with the lowest MAF (0.153) and assuming an OR of 1.5, the adult ADHD sample showed minimum statistical powers of 61.2, 31.7 and 78.3% when the combined, inattentive and all ADHD patients were considered, respectively. The child ADHD sample had minimum statistical powers of 79.1, 33.1 and 90.0% for the combined, inattentive and all ADHD patients, respectively.

Analysis of single-markers

After excluding population admixture in our sample using the STRUCTURE software (Supplementary Table 3), the F_{st} coefficient ($\theta = 0$ with a 95% confidence interval of 0.000–0.001) and the method by Pritchard and Rosenberg ($P = 0.1225$), we compared genotype and allele frequencies between all adult ADHD patients and controls. Nominal significant differences were found for eight SNPs located in five genes: *5HT2A*, *5HT6*, *5HT7*, *DDC* and *MAOB* (Table 1 and Supplementary Table 4). When we subdivided adult patients by ADHD clinical subtype, we identified 14 SNPs within 6 genes (*5HT2A*, *5HT2C*, *5HT3B*, *5HT7*, *DDC* and *MAOB*) displaying nominal association with combined ADHD and 5 SNPs in 4 genes (*5HT1F*, *5HT3A*, *5HT6* and *MAOB*) associated with inattentive ADHD (Table 1 and Supplementary Table S4). However, after correcting for multiple comparisons by applying an FDR of 15% ($P < 0.0019$), only rs6592961 in the *DDC* gene ($P = 0.00067$, OR = 1.89 (1.31–2.72)) and rs3027415 in the *MAOB* gene ($P = 0.00056$, 1.89 (1.32–2.70)) remained positively associated when all the adult ADHD samples were taken into account. In the combined ADHD clinical subtype, association was still significant for rs7984966 in the *5HT2A* gene

($P = 0.0012$, OR = 1.97 (1.30–2.99)) and rs6592961 in the *DDC* gene ($P = 0.00059$, OR = 2.09 (1.38–3.17)).

Genetic heterogeneity was first excluded in the childhood ADHD data set recruited from three different centers ($P > 0.05$). Subsequently, single-marker analysis identified seven SNPs in four serotonergic genes (*5HT1B*, *5HT1D*, *5HT2A* and *DDC*) significantly associated with ADHD (Table 2 and Supplementary Table 4). We further considered the two ADHD clinical subtypes and observed 11 SNPs in 5 genes (*5HT1B*, *5HT1D*, *5HT2A*, *DDC* and *TPH1*) nominally associated with combined ADHD, and 2 SNPs in 2 genes (*5HT1D* and *DDC*) associated with inattentive ADHD (Table 2 and Supplementary Table 4). However, after applying an FDR of 15%, only rs6592961 within the *DDC* gene remained positively associated when all the childhood ADHD patients were considered ($P = 1.9 \times 10^{-6}$, OR = 2.22 (1.60–3.08)). Applying this correction to the ADHD clinical subgroups, only rs7322347 in *5HT2A* ($P = 0.0015$, OR = 1.49 (1.16–1.92)) and the *DDC* rs6592961 sequence variant ($P = 7.2 \times 10^{-5}$, OR = 2.09 (1.45–3.01)) were still associated with combined ADHD, and an SNP in the *DDC* gene (rs6592961, $P = 0.00061$, OR = 2.71 (1.54–4.76)) showed evidence of association with inattentive ADHD.

In summary, as shown in Figure 1, after correction for multiple testing, one SNP (rs6592961) within the *DDC* gene was associated with adult and child ADHD samples both when taking into account all clinical subtypes and when considering only the combined subtype. This SNP was also positively associated with inattentive ADHD in the child sample. In addition, two different SNPs in the *5HT2A* gene were associated with combined ADHD in both adult (rs7984966) and child (rs7322347) clinical groups. Finally, rs3027415 in the *MAOB* gene was found to be associated with ADHD only in the adult sample.

Analysis of multiple markers

To minimize multiple testing, only the genes that showed evidence for association in the single-marker analysis after correction for multiple comparisons (*DDC*, *5HT2A* and *MAOB*) were considered for the multiple-marker analysis in the relevant ADHD subtype and/or age group. All the associations described in the sections below remained significant after applying a multiple comparison correction by permutation (see adjusted P -values in Tables 3a, 4a and 5a).

DDC. The analysis of all possible SNP combinations within the *DDC* gene revealed a four-marker haplotype (rs11238131/rs6592961/rs1982406/rs2044859) associated with ADHD in adults (global $P = 0.0042$) (Figure 1). These results were independently replicated in children (global $P = 0.018$) and when both clinical samples were considered together (global $P = 0.00092$) (Table 3a). The evaluation of the contribution of individual haplotypes to the phenotype showed evidence of an

Table 1 Association study in 188 adult ADHD patients (126 with combined ADHD, 55 inattentive ADHD and 7 hyperactive-impulsive ADHD patients) and 400 controls

Gene	SNP	Genotypes						Alleles										
		Cases N (%)			Controls N (%)			Genotype 11 vs 12 + 22			Genotype 22 vs 11 + 12			Allele 2 vs allele 1				
		11	12	22	Sum	11	12	22	Sum	P-value	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value		
All	5HT2A	79 (42.0)	87 (46.3)	22 (11.7)	188	202 (50.5)	169 (42.2)	29 (7.2)	400	0.069	1.42 ^a (1.00–2.01)	0.050	1.70 (0.95–3.05)	0.079	1.35 (1.04–1.75)	0.024		
		72 (38.3)	90 (47.9)	26 (13.8)	188	119 (29.9)	208 (52.3)	71 (17.8)	398	0.10	1.47 ^a (1.02–2.08)	0.042	1.35 ^a (0.83–2.17)	0.22	1.30 ^a (1.01–1.67)	0.043		
		45 (24.2)	105 (56.5)	36 (19.4)	186	102 (26.0)	182 (46.4)	108 (27.6)	392	0.046	1.10 ^a (0.73–1.64)	0.66	1.59 ^a (1.04–2.44)	0.030	1.14 ^a (0.89–1.45)	0.30		
		63 (34.6)	81 (44.5)	38 (20.9)	182	174 (44.3)	167 (42.5)	52 (13.2)	393	0.026	1.49 ^a (1.04–2.15)	0.029	1.72 (1.08–2.73)	0.023	1.43 (1.11–1.85)	0.0055		
		111 (60.0)	58 (31.4)	16 (8.6)	185	265 (67.4)	111 (28.2)	17 (4.3)	393	0.074	1.37 ^a (0.96–1.97)	0.086	2.07 (1.02–4.20)	0.046	1.41 (1.05–1.92)	0.024		
		80 (42.8)	80 (42.8)	27 (14.4)	187	212 (53.8)	147 (37.3)	35 (8.9)	394	0.025	1.55 ^a (1.09–2.21)	0.014	1.71 (1.00–2.93)	0.053	1.47 (1.12–1.89)	0.0049		
		108 (58.1)	72 (38.7)	6 (3.2)	186	288 (72.4)	98 (24.6)	12 (3.0)	398	0.0023	1.89 ^a (1.31–2.72)	0.00067 ^a	1.08 (0.40–2.92)	0.88	1.61 (1.18–2.17)	0.0029		
		24 (48.0)	19 (38.0)	7 (14.0)	50	70 (72.2)	21 (21.6)	6 (6.2)	97	0.015	2.81 ^a (1.38–5.72)	0.0041	2.47 (0.78–7.79)	0.12	1.89 (1.32–2.70)	0.00056 ^a		
		Combined	5HT2A ^a	67 (53.2)	47 (37.3)	12 (9.5)	126	167 (42.6)	195 (49.7)	30 (7.7)	392	0.049	1.27 (0.63–2.56)	0.51	1.67 (1.10–2.5)	0.014	1.23 ^a (0.9–1.68)	0.19
				72 (58.1)	43 (34.7)	9 (7.3)	124	192 (48.1)	163 (40.9)	44 (11.0)	399	0.12	1.49 (0.99–2.22)	0.053	1.59 ^a (0.75–3.33)	0.21	1.41 ^a (1.02–1.95)	0.03
82 (65.6)	42 (33.6)			1 (0.8)	125	242 (60.5)	134 (33.5)	24 (6.0)	400	0.019	1.25 (0.82–1.89)	0.30	7.69 ^a (1.06–50)	0.0052	1.38 ^a (0.96–1.99)	0.079		
53 (34.1)	68 (54.0)			15 (11.9)	126	202 (50.5)	169 (42.2)	29 (7.2)	400	0.0040	1.97 ^a (1.30–2.99)	0.0012 ^a	1.73 (0.89–3.34)	0.11	1.61 (1.19–2.17)	0.0019 ^a		
54 (42.9)	58 (46.0)			14 (11.1)	73	119 (29.9)	208 (52.3)	71 (17.8)	398	0.016	1.75 (1.16–2.63)	0.0079	1.75 ^a (0.94–3.22)	0.064	1.51 ^a (1.12–2.04)	0.0054		
33 (26.6)	70 (56.5)			21 (16.9)	124	102 (26.0)	182 (46.4)	108 (27.6)	392	0.039	1.03 (0.65–1.61)	0.91	1.85 ^a (1.11–3.12)	0.014	1.25 ^a (0.93–1.67)	0.13		
10 (33.3)	16 (53.3)			4 (13.3)	30	44 (45.4)	47 (48.5)	6 (6.2)	97	0.32	1.66 ^a (0.70–3.92)	0.24	2.33 (0.61–8.89)	0.23	1.46 (1–2.13)	0.049		
42 (33.6)	74 (59.2)			9 (7.2)	125	181 (46.2)	175 (44.6)	36 (9.2)	392	0.017	1.70 ^a (1.11–2.59)	0.012	1.30 ^a (0.61–2.78)	0.48	1.27 (0.94–1.69)	0.12		
78 (63.4)	31 (25.2)			14 (11.4)	123	265 (67.4)	111 (28.2)	17 (4.3)	393	0.026	1.20 ^a (0.78–1.83)	0.41	2.85 (1.36–5.98)	0.0070	1.39 (0.99–1.96)	0.060		
56 (44.8)	47 (37.6)			22 (17.6)	125	212 (53.8)	147 (37.3)	35 (8.9)	394	0.023	1.44 ^a (0.96–2.16)	0.077	2.21 (1.24–3.94)	0.0090	1.51 (1.11–2.04)	0.0079		
Inattentive	5HT7F	46 (37.4)	48 (39.0)	29 (23.6)	123	166 (42.2)	170 (43.3)	57 (14.5)	393	0.067	1.23 ^a (0.81–1.86)	0.33	1.84 (1.11–3.05)	0.020	1.34 (1.0–1.80)	0.048		
		58 (46.8)	58 (46.8)	8 (6.5)	124	233 (58.5)	134 (33.7)	31 (7.8)	398	0.033	1.61 ^a (1.07–2.41)	0.022	1.22 ^a (0.55–2.70)	0.62	1.30 (0.95–1.78)	0.10		
		69 (55.6)	50 (40.3)	5 (4.0)	124	288 (72.4)	98 (24.6)	12 (3.0)	398	0.0026	2.09 ^a (1.38–3.17)	0.00059 ^a	1.35 (0.47–3.91)	0.59	1.75 (1.25–2.50)	0.0018 ^a		
		14 (50.0)	10 (35.7)	4 (14.3)	28	70 (72.2)	21 (21.6)	6 (6.2)	97	0.089	2.59 ^a (1.09–6.15)	0.031	2.53 (0.66–9.68)	0.19	1.72 (1.14–2.63)	0.011		
		21 (38.2)	20 (36.4)	14 (25.5)	55	145 (36.4)	208 (52.3)	45 (11.3)	398	0.023	1.03 (0.57–1.85)	0.92	2.54 (1.28–5.05)	0.011	1.30 (0.87–1.96)	0.20		
		29 (52.7)	25 (45.5)	1 (1.8)	55	284 (71.0)	103 (25.8)	13 (3.2)	400	0.018	2.11 ^a (1.19–3.76)	0.012	1.96 ^a (0.25–14.29)	0.49	1.63 (1.01–2.63)	0.051		
		25 (45.5)	28 (50.9)	2 (3.6)	55	248 (62.0)	136 (34.0)	16 (4.0)	400	0.069	1.90 (1.08–3.37)	0.027	1.12 (0.25–5.0)	0.88	1.51 (0.96–2.36)	0.078		
		19 (34.5)	22 (40.0)	14 (25.5)	55	174 (44.3)	167 (42.5)	52 (13.2)	393	0.078	1.48 ^a (0.82–2.68)	0.19	2.21 (1.13–4.36)	0.028	1.56 (1.04–2.32)	0.031		
		9 (42.9)	9 (42.9)	3 (14.3)	21	70 (72.2)	21 (21.6)	6 (6.2)	97	0.041	3.46 ^a (1.31–9.13)	0.012	2.53 (0.58–11.05)	0.24	2.17 (1.28–3.70)	0.0055		

Abbreviations: CI, confidence interval; FDR, false discovery rate; OR, odds ratio; SNP, single nucleotide polymorphism.

^aStatistically significant *P*-values after applying an FDR of 15% (*P* < 0.00191).

^aWhen odds ratio < 1, the inverted score is shown.

Table 2 Association study in 263 child ADHD patients (192 combined ADHD, 58 inattentive ADHD and 13 hyperactive-impulsive ADHD patients) and 400 controls

Gene	SNP	Genotypes												Alleles		
		Cases N (%)						Controls N (%)						Allele 2 vs allele 1		
		11	12	22	Sum	11	12	22	Sum	P-value	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	
<i>All</i>																
5HT1B	rs6296	138 (53.7)	108 (42.0)	11 (4.3)	257	235 (59.9)	130 (33.2)	27 (6.9)	392	0.033	1.28 ^a (0.93–1.77)	0.12	1.75 ^a (0.85–3.70)	0.12	1.09 (0.84–1.41)	0.52
5HT1D	rs604030	111 (42.9)	124 (47.9)	24 (9.3)	259	149 (37.9)	183 (46.6)	61 (15.5)	393	0.046	1.22 (0.88–1.69)	0.22	1.82 ^a (1.11–3.03)	0.015	1.28 ^a (1.01–1.61)	0.038
5HT2A	rs7984966	118 (45.0)	112 (42.7)	32 (12.2)	262	202 (50.5)	169 (42.2)	29 (7.2)	400	0.073	1.26 ^a (0.92–1.72)	0.15	1.78 (1.05–3.03)	0.033	1.28 (1.01–1.64)	0.039
	rs7997012	124 (47.9)	111 (42.9)	24 (9.3)	259	164 (41.8)	167 (42.6)	61 (15.6)	392	0.052	1.28 (0.93–1.75)	0.13	1.78 ^a (1.07–2.94)	0.02	1.31 (1.04–1.67)	0.023
	rs7322347	86 (33.2)	123 (47.5)	50 (19.3)	259	102 (26.0)	182 (46.4)	108 (27.6)	392	0.033	1.39 (0.99–1.96)	0.061	1.56 ^a (1.07–2.33)	0.018	1.35 ^a (1.08–1.69)	0.0085
DDC ^{ex}	rs1982406	122 (46.9)	113 (43.5)	25 (9.6)	260	233 (58.5)	134 (33.7)	31 (7.8)	398	0.017	1.58 ^a (1.15–2.17)	0.0044	1.28 (0.73–2.22)	0.39	1.39 (1.09–1.79)	0.0087
	rs6592961&&	142 (54.4)	109 (41.8)	10 (3.8)	261	288 (72.4)	98 (24.6)	12 (3.0)	398	1.0e-05&&	2.22a (1.60–3.08)	1.9e-06&&	1.31 (0.56–3.09)	0.54	1.82 (1.39–2.44)	2.03e-05**
<i>Combined</i>																
5HT1B	rs6296	102 (54.3)	80 (42.6)	6 (3.2)	188	235 (59.9)	130 (33.2)	27 (6.9)	392	0.015	1.25 ^a (0.88–1.78)	0.21	2.5 ^a (1.01–6.25)	0.030	1.03 (0.77–1.37)	0.83
5HT1D	rs604030	84 (44.2)	88 (46.3)	18 (9.5)	190	149 (37.9)	183 (46.6)	61 (15.5)	393	0.074	1.28 (0.90–1.81)	0.17	1.81 ^a (1.04–3.26)	0.030	1.31 ^a (1.01–1.7)	0.039
5HT2A [*]	rs7984966	82 (42.9)	82 (42.9)	27 (14.1)	191	202 (50.5)	169 (42.2)	29 (7.2)	400	0.021	1.38 ^a (0.97–1.95)	0.072	2.11 (1.21–3.69)	0.0097	1.41 (1.09–1.82)	0.011
	rs6561333	87 (45.8)	79 (41.6)	24 (12.6)	190	141 (35.9)	176 (44.8)	76 (19.3)	393	0.050	1.47 (1.04–2.13)	0.030	1.59 ^a (0.96–2.63)	0.067	1.39 ^a (1.07–1.78)	0.011
	rs6561332	46 (24.3)	85 (45.0)	58 (30.7)	189	134 (33.5)	177 (44.2)	89 (22.2)	400	0.048	1.50 ^a (1.01–2.23)	0.040	1.51 (1.02–2.23)	0.94	1.38 (1.08–1.77)	0.0098
	rs7997012	101 (53.2)	71 (37.4)	18 (9.5)	190	164 (41.8)	167 (42.6)	61 (15.6)	392	0.021	1.59 (1.11–2.22)	0.011	1.69 ^a (0.97–3.03)	0.053	1.48 ^a (1.13–1.93)	0.0039
DDC ^{ex}	rs7322347 [*]	72 (37.9)	82 (43.2)	36 (18.9)	190	102 (26.0)	182 (46.4)	108 (27.6)	392	0.0092	1.69 (1.18–2.5)	0.0053	1.62 ^a (1.05–2.44)	0.027	1.49 ^a (1.16–2.19)	0.0015 [*]
	rs1982406	82 (43.2)	91 (47.9)	17 (8.9)	190	233 (58.5)	134 (33.7)	31 (7.8)	398	0.0024	1.85 ^a (1.30–2.63)	0.00058	1.22 (0.65–2.27)	0.54	1.51 (1.15–1.96)	0.0031
	rs6944090	96 (50.3)	83 (43.5)	12 (6.3)	191	239 (60.1)	133 (33.4)	26 (6.5)	398	0.058	1.49 ^a (1.05–2.12)	0.025	1.04 ^a (0.51–2.13)	0.91	1.28 (0.97–1.69)	0.077
	rs6592961 ^{**}	107 (56.0)	78 (40.8)	6 (3.1)	191	288 (72.4)	98 (24.6)	12 (3.0)	398	0.00027 [*]	2.09 ^a (1.45–3.01)	7.2e-05 ^{**}	1.09 (0.40–2.98)	0.87	1.72 (1.27–2.38)	0.00053 [*]
TPHI	rs1800532	58 (30.7)	95 (50.3)	36 (19.0)	190	161 (40.4)	174 (43.6)	64 (16.0)	399	0.053	1.57 ^a (1.09–2.28)	0.015	1.23 (0.78–1.94)	0.37	1.32 (1.03–1.69)	0.030
<i>Inattentive</i>																
5HT1D	rs676643	43 (76.8)	12 (21.4)	1 (1.8)	56	254 (64.6)	122 (31.0)	17 (4.3)	393	0.14	1.85 (0.96–3.57)	0.054	2.5 ^a (0.33–20)	0.31	1.77 ^a (0.98–3.18)	0.045
DDC [*]	rs6592961 [*]	28 (49.1)	26 (45.6)	3 (5.3)	57	288 (72.4)	98 (24.6)	12 (3.0)	398	0.0028	2.71 ^a (1.54–4.76)	0.00061 [*]	1.78 (0.49–6.52)	0.41	2.17 (1.37–3.33)	0.0014 [*]

Abbreviations: CI, confidence interval; FDR, false discovery rate; OR, odds ratio; SNP, single nucleotide polymorphism.

^{*}Statistically significant *P*-values after applying an FDR of 15% ($P < 0.00191$); ^{**}Statistically significant *P*-values after Bonferroni correction ($P < 8e-05$).

^aWhen odds ratio < 1, the inverted score is shown.

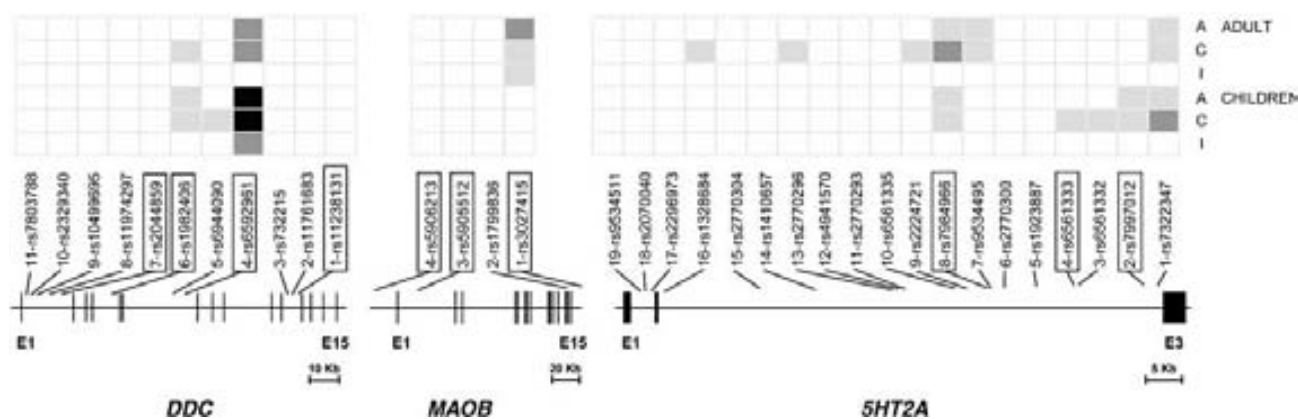


Figure 1 Diagram of the *DDC*, *MAOB* and *5HT2A* genes. The three genes, with their exon/intron structures, are drawn to different scales. All tagSNPs included in the study are shown on top of each gene. SNPs that conform haplotypes significantly associated with ADHD are boxed. On top, the level of significance of individual SNPs is indicated with different colors: white (no association), light gray (nominal association, $P < 0.05$), dark gray (significant association after a 15% FDR correction for multiple testing, $P < 0.00191$) and black (significant association after Bonferroni correction, $P < 8e-05$). A, all the ADHD sample; C, combined ADHD subtype; I, inattentive ADHD subtype. ADHD, attention-deficit/hyperactivity disorder; FDR, false discovery rate; SNP, single nucleotide polymorphism.

overrepresentation of the C-A-A-T haplotype in the ADHD group (adults: OR = 2.17 (1.42–3.33); children: OR = 1.90 (1.27–2.84) and adults + children: OR = 2.02 (1.42–2.88)) and a trend towards underrepresentation of the C-G-G-T allelic combination, which was only significant when all patients were considered (OR = 1.27 (1.01–1.59)) (Table 3b). Interestingly, the strong association between the C-A-A-T haplotype and ADHD was also detected in the combined ADHD subgroup (adults: OR = 2.25 (1.39–3.644); children: OR = 1.90 (1.23–2.93) and adults + children: OR = 2.04 (1.40–2.99) (Supplementary Table 5), but was not significant in the inattentive clinical subgroup after the multiple comparison correction (data not shown).

5HT2A. Consistent with the single-marker study, the analysis of the 19 *5HT2A* SNPs showed strong evidence of association between combined ADHD and a three-marker haplotype (rs7997012/rs6561333/rs7984966) (Figure 1) in the adult sample (global $P = 0.00013$), in the child sample (global $P = 0.0055$) and when all patients were considered together (global $P = 0.00062$) (Table 4a). One of the four allelic combinations that were observed, the G-C-C haplotype, was overrepresented in all combined ADHD groups when compared to controls (adults: OR = 1.63 (1.17–2.25); children: OR = 1.49 (1.12–1.97) and adults + children: OR = 1.55 (1.21–1.98)), whereas the G-C-T and A-T-T haplotypes were less frequent in adult (OR = 2.05 (1.42–2.96)) and child (OR = 1.56 (1.16–2.08)) combined ADHD patients, respectively (Table 4b). The underrepresentation of these allelic combinations was also observed when the adult and child groups were considered together (OR = 1.30 (1.02–1.66)). We also compared *5HT2A* haplotype frequencies between the combined and inattentive ADHD subgroups and observed nominal differences (global $P = 0.028$), due to an overrepresentation of the G-C-C risk haplotype in the combined ADHD sample

(OR = 1.61 (1.11–2.32)). However, these differences did not remain statistically significant after correcting by permutations.

MAOA and MAOB. As the rs3027415 variant associated with adulthood ADHD in the single-marker study is located between the *MAOA* and *MAOB* genes, we analyzed haplotypes for markers located in the region spanning both genes. We observed a strong association between ADHD and a three-marker haplotype of the *MAOB* gene (rs3027415/rs5905512/rs5906213; global $P = 0.0052$) (Figure 1 and Table 5a), due to overrepresentation of the C-G-C haplotype in the group of adult ADHD patients (OR = 1.90 (1.28–2.82)) (Table 5b).

Analysis of additive and epistatic effects

We evaluated the potential additive effects of the G-C-C (rs7997012/rs6561333/rs7984966), C-A-A-T (rs11238131/rs6592961/rs1982406/rs2044859) and C-G-C (rs3027415/rs5905512/rs5906213) risk haplotypes in the *5HT2A*, *DDC* and *MAOB* genes, respectively. Since the *MAOB* gene was associated only with adulthood ADHD, in the analysis of the adult ADHD data set, we considered haplotypes from these three serotonergic genes, whereas for the childhood sample, we only analyzed the *DDC* and *5HT2A* risk variants. Assuming a simple additive model, we estimated that the combined effect of the three risk haplotypes contributes 5.2% of the adult ADHD phenotypic variance in our Spanish sample, whereas the *DDC* and *5HT2A* genetic variants account for 2.3% of child ADHD variability. We further evaluated possible interactions between the different risk haplotypes, but we found no evidence supporting the existence of epistatic effects between these serotonergic genes in the risk to develop ADHD (data not shown).

Table 3 (a) Haplotype analysis of 11 DDC SNPs in a clinical sample of 188 adult ADHD patients, 263 child ADHD patients and 400 controls using the UNPHASED software; (b) haplotype distributions of the rs11238131, rs6592961, rs1982406 and rs2044859 DDC SNPs

Marker ^b haplotype	Adults			Children			Adults + children ^a		
	Global P-value	Best haplotype-specific P-value (Adjusted P-value)	Haplotype-specific OR (CI)	Global P-value	Best haplotype-specific P-value (Adjusted P-value)	Haplotype-specific OR (CI)	Global P-value	Best haplotype-specific P-value (Adjusted P-value)	Haplotype-specific OR (CI)
14	0.0075	0.0015 (0.0087)	2.12 (1.39–3.23)	0.00049	0.0006 (0.0003)	1.69 (1.20–2.39)	0.00011	0.00012 (0.00004)	1.89 (1.33–2.70)
146	0.0058	0.0034 (0.019)	2.02 (1.29–3.18)	0.00039	0.00026 (0.0015)	1.86 (1.30–2.67)	3.95e-05	0.00010 (0.00050)	1.75 (1.27–2.42)
1467	0.0042	0.00053 (0.0058)	2.17 (1.42–3.33)	0.018	0.0017 (0.009)	1.90 (1.27–2.84)	0.00092	2.62e-05 (0.00003)	2.02 (1.42–2.88)

Marker ^b haplotype	Adults			Children			Adults + children ^a		
	Cases	Controls	Haplotype-specific P-value; OR (CI)	Cases	Controls	Haplotype-specific P-value; OR (CI)	Cases	Controls	Haplotype-specific P-value; OR (CI)
1467									
CAAT	46 (17.3)	52 (8.8)	0.00053; 2.17 (1.42–3.33)	56 (15.5)	52 (8.8)	0.0017; 1.90 (1.27–2.84)	102 (16.3)	52 (8.8)	2.6 e-05; 2.02 (1.42–2.88)
CGAC	34 (12.7)	93 (15.7)	NS	55 (15.2)	93 (15.7)	NS	88 (14.0)	93 (15.7)	NS
CGGT	125 (47.0)	314 (53.0)	NS	172 (47.5)	314 (53.0)	NS	296 (47.3)	314 (53.0)	0.044; 1.27 (1.01–1.59) ^c
TGGC	61 (23.0)	133 (22.5)	NS	79 (21.8)	133 (22.5)	NS	140 (22.4)	133 (22.5)	NS

Abbreviations: ADHD, attention-deficit/hyperactivity disorder; CI, confidence interval; OR, odds ratio; NS, not significant; SNP, single nucleotide polymorphism.
^aTwo children with ADHD were excluded from the clinical sample when adults and children were analyzed together because they were relatives of some adult patients.
^b1-rs11238131; 4-rs6592961; 6-rs1982406; 7-rs2044859. Best multiple-marker combination is indicated in bold.
^cDown-represented in ADHD patients in comparison with controls.

Table 4 (a) Haplotype analysis of 19 *5HT2A* SNPs in a clinical sample of 126 adult and 192 child combined ADHD patients and 400 controls using the UNPHASED software; (b) Haplotype distributions of the rs7997012, rs6561333 and rs7984966 *5HT2A* SNPs

Marker ^b haplotype	Adults			Children			Adults + children ^a		
	Global P-value	Best haplotype-specific P-value (adjusted P-value)	Haplotype-specific OR (CI)	Global P-value	Best haplotype-specific P-value (adjusted P-value)	Haplotype-specific OR (CI)	Global P-value	Best haplotype-specific P-value (adjusted P-value)	Haplotype-specific OR (CI)
48	0.00012	3.925 e-05 (0.0027)	2.03 (1.42-2.91)	0.013	0.011 (0.029)	1.44 (1.10-1.89)	0.0026	0.0006 (0.0025)	1.50 (1.19-1.90)
248	0.00013	2.39 e-05 (0.00060)	2.05 (1.42-2.96)	0.0055	0.0032 (0.013)	1.56 (1.16-2.08)	0.00062	0.00039 (0.0015)	1.55 (1.21-1.98)
(b)									
Marker ^b haplotype	Adults			Children			Adults + Children ^a		
	Cases	Controls	Haplotype-specific P-value; OR (CI)	Cases	Controls	Haplotype-specific P-value; OR (CI)	Cases	Controls	Haplotype-specific P-value; OR (CI)
248									
ATT	75 (34.4)	243 (34.3)	NS	86 (25.1)	243 (34.3)	0.0032; 1.56 (1.16-2.08) ^c	160 (28.7)	243 (34.3)	0.038; 1.30 (1.02-1.65) ^c
GCC	77 (35.3)	178 (25.1)	0.0036; 1.63 (1.17-2.25)	114 (33.4)	178 (25.1)	0.0084; 1.49 (1.12-1.97)	191 (34.2)	178 (25.1)	0.00039; 1.55 (1.21-1.98)
GCT	44 (20.2)	242 (34.2)	2.39e-05; 2.05 (1.42-2.96) ^c	115 (33.6)	242 (34.2)	NS	159 (28.5)	242 (34.2)	0.030; 1.30 (1.02-1.66) ^c
GTT	22 (10.1)	45 (6.4)	NS	27 (7.9)	45 (6.4)	NS	48 (8.6)	45 (6.4)	NS

Abbreviations: ADHD, attention-deficit/hyperactivity disorder; CI, confidence interval; OR, odds ratio; NS, not significant; SNP, single nucleotide polymorphism.

^aOne child with ADHD was excluded from the clinical sample when adults and children were analyzed together because he was offspring of an adult ADHD patient.

^b2-rs7997012; 4-rs6561333; 8-rs7984966. Best multiple-marker combination is indicated in bold.

^cDown-represented in combined ADHD patients in comparison with controls.

Table 5 (a) Haplotype analysis of two SNPs within the *MAOA* gene and four SNPs within the *MAOB* gene in a clinical sample of 188 adult ADHD patients and 400 controls using the UNPHASED software; (b) Haplotype distributions of the rs3027415, rs5905512, rs5906213 *MAOB* SNPs

(a)

Marker ^a haplotype	Global P-value	Best haplotype- specific P-value (adjusted P-value)	Haplotype- specific OR (CI)
13	0.0013	0.0009 (0.0034)	1.91 (1.33–2.75)
134	0.0052	0.0029 (0.012)	1.90 (1.28–2.82)

(b)

Marker ^a haplotype	Cases	Controls	Haplotype specific P-value; OR (CI)
1 3 4			0.0029; 1.90 (1.28–2.82)
CGC	57 (28.2)	74 (17.1)	
TAT	101 (50.0)	237 (54.9)	NS
TGC	44 (21.8)	121 (28.0)	NS

Abbreviations: ADHD, attention-deficit/hyperactivity disorder; CI, confidence interval; OR, odds ratio; SNP, single nucleotide polymorphism.

^a1-rs3027415; 3-rs5905512; 4-rs5906213. Best multiple-marker combination is indicated in bold.

Discussion

This is the first time, to our knowledge, that association between SNPs across genes coding for the main components of the serotonergic system and both adulthood and childhood ADHD has been investigated. Specifically, we aimed to address the following issues: (1) identify genetic susceptibility factors involved in ADHD in the serotonergic neurotransmission system; (2) test the existence of common genetic factors in childhood and adulthood ADHD; and (3) investigate if there are distinct genetic risk variants for the different ADHD subtypes.

DDC

A strong association between one SNP in the *DDC* gene and both childhood and adulthood ADHD was independently found, showing genetic evidence for common susceptibility factors being involved in both adulthood and childhood ADHD and suggesting the diagnostic continuity of ADHD throughout lifespan. Regarding childhood ADHD, previous studies reported preferential transmission of a 4 bp insertion in exon 1 to ADHD patients.^{71,72} Moreover, Brookes *et al.* considered 41 SNPs within the *DDC* gene and found a positive association between rs1466163 located in intron 3 and combined ADHD. Although we did not analyze this sequence variant, our haplotype-based association analysis reflected an overrepresentation of a four-marker haplotype that contains an SNP (rs1982406) in modest LD with rs1466163 ($r^2=0.50$; $D'=1.0$).⁷³ Interestingly, functional brain imaging studies showed evidence of altered DDC activity in children and adults with ADHD, also suggesting that *DDC* is a susceptibility

factor common to both adulthood and childhood ADHD.^{74,75}

MAOB

The observation of positive association results between ADHD and the *MAOB* gene only in adults may reflect a higher genetic load in this clinical sample than in child patients. Childhood ADHD can be considered as a heterogeneous group that includes not only persistent patients that will become adults with ADHD, but also remitting patients. In this sense, *MAOB* may also confer susceptibility on the subset of our child ADHD sample in which the disorder will not remit, but this cannot be detected due to the impossibility of discerning between remitting and persistent ADHD patients in childhood. In this respect, Jiang *et al.* reported a positive association between childhood ADHD and the *DXS7* locus, a microsatellite marker on chromosome X closely linked to *MAO* genes,^{76–78} but no other studies support *MAOB* involvement in childhood ADHD.^{73,78,79} A follow-up study of patients diagnosed during childhood would provide more insights into the role of *MAOB* in the persistence of ADHD through lifespan.

5HT2A

Another interesting finding arising from this study is the association of SNPs located in the *5HT2A* gene with only the combined ADHD clinical subgroup, both in adults and in children, suggesting the existence of some differential genetic components in different ADHD subtypes. This hypothesis is supported by other research groups that reported familial clustering of latent class and DSM-IV defined ADHD

subtypes.^{80–83} In addition, different candidate genes, such as *5HT1B* or *SLC4A3*, have been associated with specific ADHD diagnostic groups.^{84,85} In this respect, the combined subtype may represent a distinctive and more homogeneous phenotype that could facilitate the identification of genetic factors contributing to ADHD.

However, Brookes *et al.*⁷³ exhaustively investigated 32 markers within this candidate gene (including rs2770296, rs1328684, rs6561333 and rs7322347, which showed nominal significant *P*-values in our sample) in 776 combined ADHD cases and found no evidence of association, which disagreed with our findings. These discrepant results could be explained by differences in study design (TDT in Brookes *et al.* and case–control in our study) or between the populations under study (Brookes *et al.* recruited patients from eight different countries, whereas our study is based on patients from Spain). Alternatively, and given our limited sample size, we cannot exclude the possibility that the positive signals observed in our study arose by chance. Nevertheless, the fact that the association was consistent in both our child and adult data sets suggests that variants in this gene are susceptibility factors for ADHD, at least in the Spanish population. Other previous association studies that mainly focused on the analysis of rs6311, rs6313 and rs6314 variants reported inconsistent results (Supplementary Table 1). In this respect, we found no evidence of association between ADHD and rs9526246 that tags the rs6311 and rs6313 sequence variants.

Serotonin and dopamine system interactions

Interestingly, the three proteins encoded by the genes (*DDC*, *5HT2A* and *MAOB*) that we found associated with ADHD are also involved in dopamine neurotransmission, which is extensively implicated in ADHD etiology. *DDC* and *MAOB* are enzymes with an essential role in the synthesis and degradation, respectively, of both serotonin and dopamine.⁸⁶ *5HT2A* receptors that localize on dopaminergic neurons inhibit dopamine firing, whereas *5HT2A* antagonists induce dopamine release and reduce dopamine-induced hyperactivity in rodents.^{87,88} The serotonergic modulation of dopaminergic function is also supported by the analysis of *DAT-KO* mice, in which hyperlocomotion is reversed by selective *5HT2A* antagonists and the effects of psychostimulant treatments depend on the serotonin system.^{34,88} Therefore, our results contribute to growing evidence, suggesting that the serotonergic system may indirectly affect ADHD by modulating dopamine neurotransmission.¹⁶

Methodological considerations

The present case–control association study raises several methodological questions. First, our limited sample size (188 adults and 263 child patients) may have prevented us from detecting susceptibility loci with very subtle effects in the overall population of patients with ADHD. Our power decreased further

when patients were subdivided according to DSM-IV clinical subtypes in order to reduce clinical heterogeneity. In this respect, our study had 31.7 and 33.1% power to detect a minimum OR of 1.5 for an SNP with an MAF of 0.153, in the adult and child inattentive ADHD samples, respectively, which could explain the negative results found between the *DDC* gene and the adult inattentive ADHD group. The hyperactive-impulsive subgroup of patients could not even be considered in this study, because it had insufficient power to detect meaningful effects.

Second, population stratification is a major concern in case–control association studies, because it can lead to false positive signals. In our study, several preventive measures were taken: (1) population stratification was discarded using 45 unlinked SNPs; (2) the patient population on which our study was based was clinically well defined and genetically homogeneous; and (3) both control and patient samples were recruited from the same restricted geographical area and matched for sex. Moreover, the combined ADHD-specific association observed for SNPs in the *5HT2A* gene argues against spurious results due to stratification within the control group. However, to further control for population stratification, we are currently recruiting case–parent trios that will allow the use of family-based methods.

Third, the high-throughput SNP analysis reported requires correction for multiple comparisons to reduce type I errors. We applied an FDR of 15%, which corresponds to a significant level of $P < 0.00191$. Under the more conservative Bonferroni correction, taking into account 100 SNPs, three diagnostic groups and both adult and children samples, the significant threshold would be set at $P < 8e-05$. Only rs6592961 within the *DDC* gene meets this strict criterion for childhood ADHD. Both corrections, however, may be too stringent to identify subtle genetic factors involved in the etiology of a complex disease such as ADHD.

Fourth, to limit the number of tests, we chose a systematic approach for the haplotype analysis: (1) we selected only the genes that showed significant evidence for association in the single-marker analysis after FDR corrections; (2) we identified the best SNP combinations in a stepwise manner taking only the adult sample; and (3) these combinations were subsequently tested in the child and adult + child data sets. Because of this strategy, SNPs in nine genes that showed nominal association with the ADHD phenotype and haplotypes that did not include the best two-, three- and four-marker combinations fixed in the adult sample were not further analyzed. Therefore, we cannot rule out having missed other haplotypes that might contribute to ADHD-specific traits or modulate the phenotype through interactions with other candidate genes.

Fifth, although we achieved adequate SNP coverage for many genes ($r^2 = 0.85$), gaps still exist in 9 genes, because 16 tagSNPs could not be tested due to experimental constraints. In this respect, it would

be particularly relevant to genotype by other methods those SNPs located in multiloci bins, such as rs12150214 (*SLC6A4*), rs11080121 (*SLC6A4*), rs7809758 (*DDC*) and rs2876827 (*DDC*). In addition, as uncommon SNPs (MAF < 0.15) were not considered, we cannot rule out the possibility of other rare genetic effects in these genes.

Finally, as the putative functional consequences of the SNPs were not taken into account in our SNP selection approach, most of the variants that we found associated with ADHD were located within introns, with the exception of rs5906213 and rs3027415 that localize upstream and downstream of the *MAOB* gene, respectively. This suggests that the identified risk haplotypes may not confer by themselves functional alterations, but that they are in LD with other unknown susceptibility variants (SNPs or other types of polymorphisms) directly involved in genetic vulnerability to ADHD.

In conclusion, our results provide evidence for *DDC* and *5HT2A* contribution to adult and child ADHD, and suggest that their effect is highly significant in the combined ADHD clinical subtype. We also identified a strong association between the *MAOB* gene and adult ADHD, suggesting its participation in the persistence of the disorder through lifespan. These three genes need further evaluation to improve the understanding of their relative importance in the different ADHD subtypes and age groups. In general, further research is required to establish replication by other groups in different populations and to identify the functional variants involved.

Acknowledgments

We are grateful to patients and controls for their participation in the study, to Sergi Valero, Marta Pascual and Juan Ramón González for their helpful comments on statistical aspects of the article, to Alfons Macaya and Pere Antoni Soler-Insa for their support, to Roser Corominas, Ester Cuenca, Lucas Brunso, Anna Puig, Anna Carreras and Carles Arribas for technical assistance, to Mariana Nogueira, Carlos Cordovilla, Marisa Joga and Monserrat Jiménez for their participation in the clinical assessment and to Banc de Sang i Teixits Hospital (Vall d'Hebron) for their collaboration in the recruitment of controls. MB and MR are recipients of a Ramon y Cajal and a Juan de la Cierva contracts from 'Ministerio de Ciencia y Tecnología', respectively. Financial support was received from 'Instituto de Salud Carlos III-FIS' (PI041267, PI042010, PI040524). SNP genotyping services were provided by the Spanish 'Centro Nacional de Genotipado' (CEGEN; www.cegen.org).

References

1 Thapar A, O'Donovan M, Owen MJ. The genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Hum Mol Genet* 2005; **14**: R275–R282.

2 Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O *et al*. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* 2006; **163**: 716–723.

3 Faraone SV, Biederman J. What is the prevalence of adult ADHD? Results of a population screen of 966 adults. *J Atten Disord* 2005; **9**: 384–391.

4 Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005; **366**: 237–248.

5 Kessler RC, Adler LA, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Faraone SV *et al*. Patterns and predictors of attention-deficit/hyperactivity disorder persistence into adulthood: results from the national comorbidity survey replication. *Biol Psychiatry* 2005; **57**: 1442–1451.

6 Biederman J, Mick E, Faraone SV. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry* 2000; **157**: 816–818.

7 Weiss G. Followup studies on outcome of hyperactive children. *Psychopharmacol Bull* 1985; **21**: 169–177.

8 Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. Young adult outcome of hyperactive children: adaptive functioning in major life activities. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; **45**: 192–202.

9 Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA *et al*. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005; **57**: 1313–1323.

10 Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biol Psychiatry* 2005; **57**: 1215–1220.

11 Sprich S, Biederman J, Crawford MH, Mundy E, Faraone SV. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; **39**: 1432–1437.

12 Biederman J, Faraone SV, Mick E, Spencer T, Wilens T, Kiely K *et al*. High risk for attention deficit hyperactivity disorder among children of parents with childhood onset of the disorder: a pilot study. *Am J Psychiatry* 1995; **152**: 431–435.

13 Biederman J, Faraone S, Milberger S, Curtis S, Chen L, Marris A *et al*. Predictors of persistence and remission of ADHD into adolescence: results from a four-year prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; **35**: 343–351.

14 Faraone SV, Biederman J, Monuteaux MC. Toward guidelines for pedigree selection in genetic studies of attention deficit hyperactivity disorder. *Genet Epidemiol* 2000; **18**: 1–16.

15 Faraone SV, Biederman J, Feighner JA, Monuteaux MC. Assessing symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: which is more valid? *J Consult Clin Psychol* 2000; **68**: 830–842.

16 Quist JF, Kennedy JL. Genetics of childhood disorders: XXIII. ADHD, Part 7: the serotonin system. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; **40**: 253–256.

17 Rapoport J, Quinn P, Scribanu N, Murphy DL. Platelet serotonin of hyperactive school age boys. *Br J Psychiatry* 1974; **125**: 138–140.

18 Stoff DM, Pollock L, Vitiello B, Behar D, Bridger WH. Reduction of (3H)-imipramine binding sites on platelets of conduct-disordered children. *Neuropsychopharmacology* 1987; **1**: 55–62.

19 Spivak B, Vered Y, Yoran-Hegesh R, Averbuch E, Mester R, Graf E *et al*. Circulatory levels of catecholamines, serotonin and lipids in attention deficit hyperactivity disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1999; **99**: 300–304.

20 Halperin JM, Newcorn JH, Schwartz ST, Sharma V, Siever LJ, Koda VH *et al*. Age-related changes in the association between serotonergic function and aggression in boys with ADHD. *Biol Psychiatry* 1997; **41**: 682–689.

21 Castellanos FX, Elia J, Kruesi MJ, Gulotta CS, Mefford IN, Potter WZ *et al*. Cerebrospinal fluid monoamine metabolites in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res* 1994; **52**: 305–316.

22 Park SB, Coull JT, McShane RH, Young AH, Sahakian BJ, Robbins TW *et al*. Tryptophan depletion in normal volunteers produces selective impairments in learning and memory. *Neuropharmacology* 1994; **33**: 575–588.

23 Rubinstein S, Malone MA, Roberts W, Logan WJ. Placebo-controlled study examining effects of selegiline in children with

- attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; **16**: 404–415.
- 24 Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ. Attention deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Annu Rev Med* 2002; **53**: 113–131.
 - 25 Popper CW. Antidepressants in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; **58**(Suppl 14): 14–29; discussion 30–1.
 - 26 Malhotra S, Santosh PJ. An open clinical trial of buspirone in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; **37**: 364–371.
 - 27 Silverstone PH, Oldman D, Johnson B, Cowen PJ. Ondansetron, a 5-HT₃ receptor antagonist, partially attenuates the effects of amphetamine: a pilot study in healthy volunteers. *Int Clin Psychopharmacol* 1992; **7**: 37–43.
 - 28 Layer RT, Uretsky NJ, Wallace LJ. Effect of serotonergic agonists in the nucleus accumbens on *d*-amphetamine-stimulated locomotion. *Life Sci* 1992; **50**: 813–820.
 - 29 McMahon LR, Cunningham KA. Antagonism of 5-hydroxytryptamine(4) receptors attenuates hyperactivity induced by cocaine: putative role for 5-hydroxytryptamine(4) receptors in the nucleus accumbens shell. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; **291**: 300–307.
 - 30 Ritz MC, Kuhar MJ. Relationship between self-administration of amphetamine and monoamine receptors in brain: comparison with cocaine. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; **248**: 1010–1017.
 - 31 Fletcher PJ. Effects of *d*-fenfluramine and metergoline on responding for conditioned reward and the response potentiating effect of nucleus accumbens *d*-amphetamine. *Psychopharmacology (Berlin)* 1995; **118**: 155–163.
 - 32 Kuczenski R, Segal DS, Leith NJ, Applegate CD. Effects of amphetamine, methylphenidate, and apomorphine on regional brain serotonin and 5-hydroxyindole acetic acid. *Psychopharmacology (Berlin)* 1987; **93**: 329–335.
 - 33 Rocha BA, Goulding EH, O'Dell LE, Mead AN, Coufal NG, Parsons LH et al. Enhanced locomotor, reinforcing, and neurochemical effects of cocaine in serotonin 5-hydroxytryptamine 2C receptor mutant mice. *J Neurosci* 2002; **22**: 10039–10045.
 - 34 Gainetdinov RR, Wetsel WC, Jones SR, Levin ED, Jaber M, Caron MG. Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. *Science* 1999; **283**: 397–401.
 - 35 Brunner D, Buhot MC, Hen R, Hofer M. Anxiety, motor activation, and maternal-infant interactions in 5HT_{1B} knockout mice. *Behav Neurosci* 1999; **113**: 587–601.
 - 36 Zhuang X, Gross C, Santarelli L, Compan V, Trillat AC, Hen R. Altered emotional states in knockout mice lacking 5-HT_{1A} or 5-HT_{1B} receptors. *Neuropsychopharmacology* 1999; **21**: 52S–60S.
 - 37 Saudou F, Amara DA, Dierich A, LeMeur M, Ramboz S, Segu L et al. Enhanced aggressive behavior in mice lacking 5-HT_{1B} receptor. *Science* 1994; **265**: 1875–1878.
 - 38 Bouwknecht JA, Hijzen TH, van der Gugten J, Maes RA, Hen R, Olivier B. Absence of 5-HT_{1B} receptors is associated with impaired impulse control in male 5-HT_{1B} knockout mice. *Biol Psychiatry* 2001; **49**: 557–568.
 - 39 Ramboz S, Saudou F, Amara DA, Belzung C, Segu L, Misslin R et al. 5-HT_{1B} receptor knock out—behavioral consequences. *Behav Brain Res* 1996; **73**: 305–312.
 - 40 Compan V, Zhou M, Grailhe R, Gazzara RA, Martin R, Gingrich J et al. Attenuated response to stress and novelty and hypersensitivity to seizures in 5-HT₄ receptor knock-out mice. *J Neurosci* 2004; **24**: 412–419.
 - 41 Brus R, Nowak P, Szkilnik R, Mikolajun U, Kostrzewa RM. Serotonergics attenuate hyperlocomotor activity in rats. Potential new therapeutic strategy for hyperactivity. *Neurotox Res* 2004; **6**: 317–325.
 - 42 Boix F, Qiao SW, Kolpus T, Sagvolden T. Chronic L-deprenyl treatment alters brain monoamine levels and reduces impulsiveness in an animal model of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Behav Brain Res* 1998; **94**: 153–162.
 - 43 Retz W, Thome J, Blocher D, Baader M, Rosler M. Association of attention deficit hyperactivity disorder-related psychopathology and personality traits with the serotonin transporter promoter region polymorphism. *Neurosci Lett* 2002; **319**: 133–136.
 - 44 Zhao AL, Su LY, Zhang YH, Tang BS, Luo XR, Huang CX et al. Association analysis of serotonin transporter promoter gene polymorphism with ADHD and related symptomatology. *Int J Neurosci* 2005; **115**: 1183–1191.
 - 45 Comings DE, Gade-Andavolu R, Gonzalez N, Wu S, Muhleman D, Blake H et al. Comparison of the role of dopamine, serotonin, and noradrenaline genes in ADHD, ODD and conduct disorder: multivariate regression analysis of 20 genes. *Clin Genet* 2000; **57**: 178–196.
 - 46 Epstein J, Johnson D, Conners K. *Conners Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV*. Multi-Health Systems: North Tonawanda, NY, 1999.
 - 47 Conners CK, Erhardt D, Sparrow E. *Conners Adult ADHD Rating Scales*. Multi-Health Systems: North Tonawanda, NY, 1999.
 - 48 DuPaul G, Power T, Anastopoulos A, Reid R. *ADHD Rating Scales, IV: Checklists, Norms, and Clinical Interpretation*. Guilford Press: New York, NY, 1998.
 - 49 Johnston HF. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adults: A Guide*. The Progressive Press: Rockston Ink, 2002; 52–54.
 - 50 Ward MF, Wender PH, Reimherr FW. The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1993; **150**: 885–890.
 - 51 Sheehan D. *The Anxiety Disease*. Bantam: New York, NY, 1983; 138.
 - 52 Conners CK. The computerized continuous performance test. *Psychopharmacol Bull* 1985; **21**: 891–892.
 - 53 Ramos JL, Cuetos F. *PROLEC-SE. Evaluación de los procesos lectores en alumnos de 3er ciclo de primaria y secundaria (b)*, TEA ediciones, Madrid, 1999.
 - 54 Cervera M, Toro J. *Test de analisis de lectoescritura (a)*, TEA ediciones, Madrid, 1990.
 - 55 Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988; **16**: 1215.
 - 56 Thorisson GA, Smith AV, Krishnan L, Stein LD. The International HapMap Project Web site. *Genome Res* 2005; **15**: 1592–1593.
 - 57 Carlson CS, Eberle MA, Rieder MJ, Yi Q, Kruglyak L, Nickerson DA. Selecting a maximally informative set of single-nucleotide polymorphisms for association analyses using linkage disequilibrium. *Am J Hum Genet* 2004; **74**: 106–120.
 - 58 Sanchez JJ, Phillips C, Borsting C, Balogh K, Bogus M, Fondevila M et al. A multiplex assay with 52 single nucleotide polymorphisms for human identification. *Electrophoresis* 2006; **27**: 1713–1724.
 - 59 Tobler AR, Short S, Andersen MR, Paner TM, Briggs JC, Lambert SM et al. The SNPlex genotyping system: a flexible and scalable platform for SNP genotyping. *J Biomol Tech* 2005; **16**: 398–406.
 - 60 Purcell S, Cherny SS, Sham PC. Genetic Power Calculator: design of linkage and association genetic mapping studies of complex traits. *Bioinformatics* 2003; **19**: 149–150.
 - 61 Pritchard JK, Stephens M, Donnelly P. Inference of population structure using multilocus genotype data. *Genetics* 2000; **155**: 945–959.
 - 62 Falush D, Stephens M, Pritchard JK. Inference of population structure using multilocus genotype data: linked loci and correlated allele frequencies. *Genetics* 2003; **164**: 1567–1587.
 - 63 Goudet J. Fstat version 1.2: a computer program to calculate Fstatistics. *J Hered* 1995; **86**: 485–486.
 - 64 Weir BS, Cockerham CC. Estimating F-statistics for the analysis of population structure. *Evolution* 1984; **38**: 1358–1370.
 - 65 Pritchard JK, Rosenberg N. Use of unlinked genetic markers to detect population stratification in association studies. *Am J Hum Genet* 1999; **65**: 220–228.
 - 66 Gonzalez JR, Armengol L, Sole X, Guino E, Mercader JM, Estivill X et al. SNPassoc: an R package to perform whole genome association studies. *Bioinformatics* 2007; **23**: 644–645.
 - 67 Storey JD. A direct approach to false discovery rates. *J R Stat Soc, Ser B* 2002; **64**: 479–498.
 - 68 Dudbridge F. Pedigree disequilibrium tests for multilocus haplotypes. *Genet Epidemiol* 2003; **25**: 115–121.
 - 69 Fallin D, Schork NJ. Accuracy of haplotype frequency estimation for biallelic loci, via the expectation-maximization algorithm for unphased diploid genotype data. *Am J Hum Genet* 2000; **67**: 947–959.

- 70 Stephens M, Smith NJ, Donnelly P. A new statistical method for haplotype reconstruction from population data. *Am J Hum Genet* 2001; **68**: 978–989.
- 71 Kirley A, Hawi Z, Daly G, McCarron M, Mullins C, Millar N *et al*. Dopaminergic system genes in ADHD: toward a biological hypothesis. *Neuropsychopharmacology* 2002; **27**: 607–619.
- 72 Hawi Z, Foley D, Kirley A, McCarron M, Fitzgerald M, Gill M. Dopa decarboxylase gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): no evidence for association in the Irish population. *Mol Psychiatry* 2001; **6**: 420–424.
- 73 Brookes K, Xu X, Chen W, Zhou K, Neale B, Lowe N *et al*. The analysis of 51 genes in DSM-IV combined type attention deficit hyperactivity disorder: association signals in DRD4, DAT1 and 16 other genes. *Mol Psychiatry* 2006; **11**: 934–953.
- 74 Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, Pascualvaca D, Jons PH, Cohen RM. High midbrain [18F]DOPA accumulation in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1999; **156**: 1209–1215.
- 75 Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, Jons PH, Cohen RM. DOPA decarboxylase activity in attention deficit hyperactivity disorder adults. A [fluorine-18]fluorodopa positron emission tomographic study. *J Neurosci* 1998; **18**: 5901–5907.
- 76 Moore BJ, Kwan SP, Bech-Hansen NT. A polymorphic dinucleotide repeat at the DXS7 locus. *Nucleic Acids Res* 1992; **20**: 929.
- 77 Jiang S, Xin R, Wu X, Lin S, Qian Y, Ren D *et al*. Association between attention deficit hyperactivity disorder and the DXS7 locus. *Am J Med Genet* 2000; **96**: 289–292.
- 78 Domschke K, Sheehan K, Lowe N, Kirley A, Mullins C, O'Sullivan R *et al*. Association analysis of the monoamine oxidase A and B genes with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in an Irish sample: preferential transmission of the MAO-A 941G allele to affected children. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; **134**: 110–114.
- 79 Jiang S, Xin R, Lin S, Qian Y, Tang G, Wang D *et al*. Linkage studies between attention-deficit hyperactivity disorder and the monoamine oxidase genes. *Am J Med Genet* 2001; **105**: 783–788.
- 80 Faraone SV, Biederman J, Friedman D. Validity of DSM-IV subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: a family study perspective. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; **39**: 300–307.
- 81 Todd RD, Rasmussen ER, Neuman RJ, Reich W, Hudziak JJ, Bucholz KK *et al*. Familiality and heritability of subtypes of attention deficit hyperactivity disorder in a population sample of adolescent female twins. *Am J Psychiatry* 2001; **158**: 1891–1898.
- 82 Rasmussen ER, Neuman RJ, Heath AC, Levy F, Hay DA, Todd RD. Familial clustering of latent class and DSM-IV defined attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) subtypes. *J Child Psychol Psychiatry* 2004; **45**: 589–598.
- 83 Stawicki JA, Nigg JT, von Eye A. Family psychiatric history evidence on the nosological relations of DSM-IV ADHD combined and inattentive subtypes: new data and meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry* 2006; **47**: 935–945.
- 84 Smoller JW, Biederman J, Arbeitman L, Doyle AE, Fagerness J, Perlis RH *et al*. Association between the 5HT1B receptor gene (HTR1B) and the inattentive subtype of ADHD. *Biol Psychiatry* 2006; **59**: 460–467.
- 85 Waldman ID, Rowe DC, Abramowitz A, Kozel ST, Mohr JH, Sherman SL *et al*. Association and linkage of the dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder in children: heterogeneity owing to diagnostic subtype and severity. *Am J Hum Genet* 1998; **63**: 1767–1776.
- 86 Shih JC, Thompson RF. Monoamine oxidase in neuropsychiatry and behavior. *Am J Hum Genet* 1999; **65**: 593–598.
- 87 O'Neill MF, Heron-Maxwell CL, Shaw G. 5-HT2 receptor antagonism reduces hyperactivity induced by amphetamine, cocaine, and MK-801 but not D1 agonist C-APB. *Pharmacol Biochem Behav* 1999; **63**: 237–243.
- 88 Kapur S, Remington G. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996; **153**: 466–476.
- 89 Barr AM, Lehmann-Masten V, Paulus M, Gainetdinov RR, Caron MG, Geyer MA. The selective serotonin-2A receptor antagonist M100907 reverses behavioral deficits in dopamine transporter knockout mice. *Neuropsychopharmacology* 2004; **29**: 221–228.

Supplementary Information accompanies the paper on the Molecular Psychiatry website (<http://www.nature.com/mp>)

Table S1. Overview of family-based and case-control association studies with the *SLC6A4*, *5HT1B* and *5HT2A* genes in ADHD samples.

Gene	Polymorphism	Associated allele	Study design	N	Pvalue	ADHD sample*	Reference		
SLC6A4	5HTTLPR	5HTTLPR-L	Case-control	687 cases vs 1013 controls	0.019	QTL approach	Curran et al. ¹		
		5HTTLPR-S	Family-based	98 ADHD families	0.008	C	Manor et al. ²		
		5HTTLPR-L	Case-Control ¹	-	0.008	C + I + HI	Kent et al. ³		
		5HTTLPR-L	Family-based	126 ADHD families	0.036	28.6% C + 27.8% I + 7.9 HI + 35.7% NOS	Kim et al. ⁴		
		5HTTLPR-S	Family-based	293 ADHD families	0.016	41.0% C + 52.5% I + 6.5 % HI	Li et al. ⁵		
		5HTTLPR-L	Case-control	71 cases vs 128 controls	0.018	-	Zoroglu et al. ⁶		
		5HTTLPR-L	Case-control	101 cases vs 163 controls	0.004	C	Seeger et al. ⁷		
		-	Family-based	243 families	NS	65.6% C + 22.4% I + 6.2% HI	Guimaraes et al. ⁸		
		-	Family-based	102 ADHD families	NS	69% C + 27% I + 4 % HI	Heiser et al. ⁹		
		-	Family-based	46 trios + 9 duos	NS	-	Banerjee et al. ¹⁰		
		-	Family-based	113 ADHD families	NS	81% C + 8% I + 11 % HI	Kent et al. ³		
		-	Family-based	409 ADHD families	NS	78% C + 22% I	Xu et al. ¹¹		
		-	Family-based	209 ADHD families	NS	62% C + 24% I + 14 % HI	Wigg et al. ¹²		
	-	Family-based and	150 trios	NS	-	Langley et al. ¹³			
	5HTTVNTR	VNTR-12R	Case-control	150 cases vs 121 controls	0.008 ²	-	Banerjee et al. ¹⁰		
			Case-control	46 trios + 5duos	0.001	-	Zoroglu et al. ⁶		
		Non VNTR-12R	Case-control	71 patients vs 128 controls	NS	C + I + HI	Kent et al. ³		
		-	Family-based	113 ADHD families	NS	81% C + 8% I + 11 % HI	Kent et al. ³		
		-	Family-based	293 ADHD families	NS	41.0% C + 52.5% I + 6.5 % HI	Li et al. ⁵		
		-	Family-based and	150 families	NS	-	Langley et al. ¹³		
		-	Case-control	150 cases vs 121 controls	NS	QTL approach	Curran et al. ¹		
		-	Case-control	687 cases vs 1013 controls	NS	QTL approach	Curran et al. ¹		
		rs3813034	A>C	Family-based	113 ADHD families	0.04	81% C + 8% I + 11 % HI	Kent et al. ³	
				Family-based	209 ADHD families	NS	62% C + 24% I + 14 % HI	Wigg et al. ¹²	
	-		Family-based	409 ADHD families	NS	78% C + 22% I	Xu et al. ¹¹		
	-		Family-based	209 ADHD families	NS	62% C + 24% I + 14 % HI	Wigg et al. ¹²		
	lle425Val		A>G	Case-control	687 cases vs 1013 controls	0.0045	QTL approach	Curran et al. ¹	
				Case-control	687 cases vs 1013 controls	0.033	QTL approach	Curran et al. ¹	
			-	Case-control	687 cases vs 1013 controls	0.035	QTL approach	Curran et al. ¹	
			-	Case-control	687 cases vs 1013 controls	0.013	QTL approach	Curran et al. ¹	
			-	Family-based	674 families	NS	C	Brookes et al. ¹⁴	
			rs2020937	A>T	Case-control	687 cases vs 1013 controls	0.027	QTL approach	Curran et al. ¹
		Case-control			687 cases vs 1013 controls	NS	QTL approach	Curran et al. ¹	
		-		Case-control	687 cases vs 1013 controls	NS	QTL approach	Curran et al. ¹	
		-		Family-based	674 families	NS	C	Brookes et al. ¹⁴	
		rs2020942		-	Case-control	687 cases vs 1013 controls	NS	QTL approach	Curran et al. ¹
	Family-based				674 families	NS	C	Brookes et al. ¹⁴	
	-			Case-control	687 cases vs 1013 controls	NS	QTL approach	Curran et al. ¹	
	-			Family-based	674 families	NS	C	Brookes et al. ¹⁴	
	rs1872924			-	Case-control	687 cases vs 1013 controls	NS	QTL approach	Curran et al. ¹
					Case-control	687 cases vs 1013 controls	NS	QTL approach	Curran et al. ¹
			-	Family-based	776 ADHD cases	NS	C	Brookes et al. ¹⁴	
			rs140700	-	Case-control	687 cases vs 1013 controls	NS	QTL approach	Curran et al. ¹
Family-based					674 families	NS	C	Brookes et al. ¹⁴	
-				Case-control	687 cases vs 1013 controls	NS	QTL approach	Curran et al. ¹	
-		Family-based		674 families	NS	C	Brookes et al. ¹⁴		
3'UTR SNP		-		Case-control	687 cases vs 1013 controls	NS	QTL approach	Curran et al. ¹	
				Family-based	674 families	NS ³	C	Brookes et al. ¹⁴	
		-		Family-based	179 families	0.002 ⁴	77% C + 15% I + 8% HI	Hawet et al. ¹⁵	
	5HT1B	rs6296		861G	Family-based	273 families	0.0065	-	Hawet et al. ¹⁶
				861G	Family-based	115 families	0.03 ⁴	57% C + 24% I + 19% HI	Quist et al. ¹⁷
				861G	Family-based	617 families	0.0009 ⁵	-	Smoller et al. ¹⁸
			-	Family-based	229 families	0.0056 ⁶	61.5% C + 32.4% I + 6.1% HI	Smoller et al. ¹⁸	
			-	Family-based and	110 families	NS	94% C + 6% I	Bobb et al. ¹⁹	
			-	Case-control	163 cases vs 129 controls	NS	QTL approach	Mill et al. ²⁰	
			-	Family-based	329 dizygotic twins	NS	41% C + 52.5% I + 6.5% HI	Li et al. ²¹	
-			Family-based	358 families	NS	69% C + 27% I + 4 % HI	Heiser et al. ⁹		
-			Family-based	102 ADHD families	NS	60% C + 26% I + 14% HI	Ickowicz et al. ²²		
-			Family-based	203 ADHD families	NS	C	Brookes et al. ¹⁴		
-			Family-based	674 families	NS	94% C + 6% I	Bobb et al. ¹⁹		
rs6298			-	Family-based and	110 families	NS	94% C + 6% I	Bobb et al. ¹⁹	
				Case-control	163 cases vs 129 controls	NS	41% C + 52.5% I + 6.5% HI	Li et al. ²¹	
		-	Family-based	358 families	NS ⁷	61.5% C + 32.4% I + 6.1% HI	Smoller et al. ¹⁸		
		-	Family-based	229 families	NS ⁸	60% C + 26% I + 14% HI	et al. ²²		
		-	Family-based	203 ADHD families	NS ⁹	C	Brookes et al. ¹⁴		
		-	Family-based	674 families	NS ⁹	C	Brookes et al. ¹⁴		
		5HT2A	rs6313	102C	Family-based and	195 families	0.031 ¹⁰	-	Li et al. ²³
				-	Case-control	323 cases vs 182 controls	0.003	-	Brookes et al. ¹⁴
				-	Family-based	674 families	NS	C	Brookes et al. ¹⁴
				-	Family-based	115 families	NS	-	Quist et al. ²⁴
-				Family-based	102 ADHD families	NS	69% C + 27% I + 4 % HI	Heiser et al. ⁹	
-				Family-based and	110 families	NS	94% C + 6% I	Bobb et al. ¹⁹	
-	Case-control			163 cases vs 129 controls	NS	-	Bobb et al. ⁶		
-	Case-control	70 cases vs 100 controls	NS	-	Bobb et al. ⁶				

rs6314	His452	Family-based	243 families	0.04 ¹¹	65.6% C + 22.4% I + 6.2% HI	Guimaraes et al. ⁸
	Tyr452	Family-based	115 families	0.03	-	et al. ²⁴
rs6311	-	Family-based	674 families	NS	C	Brookes et al. ¹⁴
		Family-based	102 ADHD families	NS	69% C + 27% I + 4 % HI	Heiser et al. ⁹
	-	Family-based and	110 families	NS	94% C + 6% I	Bobb et al. ¹⁹
	-	Case-control	163 cases vs 129 controls			
	-	Family-based	273 families	NS	-	Hawi et al. ¹⁶
	-1438A	Case-control	41 remitted vs 41 non-remitted patients	0.029 ¹²	-	Li et al. ²⁵
	-	Family-based	674 families	NS	C	Brookes et al. ¹⁴
	-	Family-based	243 families	NS	65.6% C + 22.4% I + 6.2% HI	Guimaraes et al. ⁸
	-	Family-based	102 ADHD families	NS	69% C + 27% I + 4 % HI	Heiser et al. ⁹
	-	Family-based and	110 families	NS	94% C + 6% I	Bobb et al. ¹⁹
rs3803189	-	Case-control	163 cases vs 129 controls			
	-	Case-control	70 cases vs 100 controls	NS	-	Zoroglu et al. ⁶
	-	Family-based	674 families	NS ¹³	C	Brookes et al. ¹⁴

* C: Combined ADHD; I: Inattentive ADHD; HI: Hyperactive-Impulsive ADHD

¹ Case-control data pooled with previous reported datasets from Kent et al, Manor et al. and Seeger et al.

² Preferential maternal transmission was observed (P=0.005).

³ Other SNPs were analyzed (rs3794808, rs2054847, rs4583306, rs717742, rs6354, rs2066713, rs2020933) but no association with ADHD was

⁴ When paternal transmission was considered.

⁵ Family-based study with previous reported datasets from Hawi et al, Quist et al and Smoller et al. Preferential paternal transmission (P=0.00005).

⁶ Overtransmission of the 861G allele to inattentive ADHD offspring (P=0.0056).

⁷ Other SNPs were analyzed (rs130058, rs11568817, rs130060, rs2000292 and rs130056) but no association with ADHD was identified.

⁸ Other SNPs were analyzed (rs6297, rs1213371, rs130058 and rs200292) but no association with ADHD was detected.

⁹ Other SNPs were analyzed (rs9359271, rs2000292, rs6297, rs130060, rs11568817, rs130056, rs1228814, rs4140535, rs1213366) but no association with ADHD was detected.

¹⁰ When families with affected girls were considered.

¹¹ When families with affected boys were considered.

¹² Association between the -1438A allele and functional remission.

¹³ Other SNPs were analyzed (rs3125, rs7322347, rs1923882, rs977003, rs9567735, rs6561333, rs1923884, rs1923886, rs1745837, rs9316232, rs9316233, rs659734, rs1928042, rs2770296, rs9316235, rs582385, rs1928040, rs731779, rs985934, rs927544, rs9534505, rs4941573, rs1328684, rs6305, rs2296973, rs2070037, rs1328685, rs4142900) but no association with ADHD was identified.

* C: Combined ADHD; I: Inattentive ADHD; HI: Hyperactive-Impulsive ADHD

¹ Case-control data pooled with previous reported datasets from Kent et al, Manor et al. and Seeger et al.

² Preferential maternal transmission was observed (P=0.005).

³ Other SNPs were analyzed (rs3794808, rs2054847, rs4583306, rs717742, rs6354, rs2066713, rs2020933) but no association with ADHD was identified.

⁴ When paternal transmission was considered.

⁵ Family-based study with previous reported datasets from Hawi et al, Quist et al and Smoller et al. Preferential paternal transmission (P=0.00005).

⁶ Overtransmission of the 861G allele to inattentive ADHD offspring (P=0.0056).

⁷ Other SNPs were analyzed (rs130058, rs11568817, rs130060, rs2000292 and rs130056) but no association with ADHD was identified.

⁸ Other SNPs were analyzed (rs6297, rs1213371, rs130058 and rs200292) but no association with ADHD was detected.

⁹ Other SNPs were analyzed (rs9359271, rs2000292, rs6297, rs130060, rs11568817, rs130056, rs1228814, rs4140535, rs1213366) but no association with ADHD was detected.

¹⁰ When families with affected girls were considered.

¹¹ When families with affected boys were considered.

¹² Association between the -1438A allele and functional remission.

¹³ Other SNPs were analyzed (rs3125, rs7322347, rs1923882, rs977003, rs9567735, rs6561333, rs1923884, rs1923886, rs1745837, rs9316232, rs9316233, rs659734, rs1928042, rs2770296, rs9316235, rs582385, rs1928040, rs731779, rs985934, rs927544, rs9534505, rs4941573, rs1328684, rs6305, rs2296973, rs2070037, rs1328685, rs4142900) but no association with ADHD was identified.

RIBASÉS, M.; HERVÁS, A.; RAMOS-QUIROGA, J.A.; BOSCH, R.; BIELSA, A.; GASTAMINZA, X.; FERNÁNDEZ-ANGUIANO, M.; NOGUEIRA, M.; GÓMEZ-BARROS, N.; VALERO, S.; GRATACÓS, M.; ESTIVILL, X.; CASAS, M.; CORMAND, B.; BAYES, M. Association study of 10 genes encoding neurotrophic factors and their receptors in adult and child attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry. 63:935-945; 2008.

Association Study of 10 Genes Encoding Neurotrophic Factors and Their Receptors in Adult and Child Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder

Marta Ribasés, Amaia Hervás, Josep Antoni Ramos-Quiroga, Rosa Bosch, Anna Bielsa, Xavier Gastaminza, Mònica Fernández-Anguiano, Mariana Nogueira, Núria Gómez-Barros, Sergi Valero, Mònica Gratacòs, Xavier Estivill, Miquel Casas, Bru Cormand, and Mònica Bayés

Background: Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a common childhood-onset psychiatric disorder that often persists into adolescence and adulthood and is characterized by inappropriate levels of inattention, hyperactivity, and/or impulsivity. Genetic and environmental factors are believed to be involved in the continuity of the disorder as well as in changes in ADHD symptomatology throughout life. Neurotrophic factors (NTFs), which participate in neuronal survival and synaptic efficiency, are strong candidates to contribute to the neuroplasticity changes that take place in the human central nervous system during childhood, adolescence, and early adulthood and might be involved in the genetic predisposition to ADHD.

Methods: We performed a population-based association study in 546 ADHD patients (216 adults and 330 children) and 546 gender-matched unrelated control subjects with 183 single nucleotide polymorphisms covering 10 candidate genes that encode four neurotrophins (*NGF*, *BDNF*, *NTF3*, and *NTF4/5*), a member of the cytokine family of NTFs (*CNTF*), and their receptors (*NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*, *NGFR*, and *CNTRF*).

Results: The single-marker and haplotype-based analyses provided evidence of association between *CNTRF* and both adulthood ($p = .0077$, odds ratio [OR] = 1.38) and childhood ADHD ($p = 9.1e-04$, OR = 1.40) and also suggested a childhood-specific contribution of *NTF3* ($p = 3.0e-04$, OR = 1.48) and *NTRK2* ($p = .0084$, OR = 1.52) to ADHD.

Conclusions: Our data suggest that variations in NTFs might be involved in the genetic susceptibility to ADHD, support the contribution of the *CNTRF* locus as a predisposition factor for the disorder, and suggest that *NTF3* and *NTRK2* might be involved in the molecular basis of the age-dependent changes in ADHD symptoms throughout life span.

Key Words: ADHD, association study, attention-deficit hyperactivity disorder, *CNTRF*, neurotrophic factors, neurotrophins, *NTF3*, *NTRK2*

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a highly heterogeneous childhood-onset condition characterized by pervasive impairment of attention, hyperactivity, and/or impulsivity that can persist into adulthood with deleterious effects on educational, social, and occupational outcomes (1). Recent epidemiological studies report a worldwide ADHD prevalence of 8% to 12% for children and 1.2% to 7.3% for adults (2–8). Twin, family, and adoption studies suggest an essential role of genetic factors in the etiology of ADHD: 1) there are higher concordance rates in monozygotic than dizygotic ADHD twins with a mean estimated heritability of .76; 2) first-degree relatives of ADHD patients show a two- to eight-fold increased

From the Department of Psychiatry (MR, JAR-Q, RB, AB, XG, MN, NG-B, SV, MC), Hospital Universitari Vall d'Hebron; Research Group in Childhood Neurology and Psychiatric Genetics (MR, JAR-Q, RB, MC), Hospital Universitari Vall d'Hebron; Child and Adolescent Mental Health Unit (AH, MF-A), Hospital Mútua de Terrassa; Department of Psychiatry and Legal Medicine (JAR-Q, MC), Universitat Autònoma de Barcelona; Genes and Disease Program (MG, XE, MB), Center for Genomic Regulation, UPF; CIBER Epidemiología y Salud Pública, Instituto de Salud Carlos III (MG, XE, MB); Centro Nacional de Genotipado (XE, MB); Department of Genetics (BC), Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona; CIBER Enfermedades Raras (BC), Instituto de Salud Carlos III; and the Institut de Biomedicina de la Universitat de Barcelona (BC), Barcelona, Catalonia, Spain.

Address reprint requests to Mònica Bayés, Ph.D., c/o Dr. Aiguader 88, 08003 Barcelona, Spain; E-mail: monica.bayes@crg.es.

Received August 21, 2007; revised October 23, 2007; accepted November 6, 2007.

risk of developing ADHD, and 3) the adoptive relatives of ADHD patients show a lower risk of developing ADHD than the biological relatives (3,5,9).

Given that ADHD is a common neurodevelopmental disorder, neurotrophic factors (NTFs), which support neuronal survival and differentiation during development and participate in synaptic efficiency and neuronal plasticity in the adult nervous system, are strong candidates to be involved in the etiology of this complex disorder. Two different groups of NTFs are distinguished according to their actions and signal transduction pathways: 1) the nerve growth factor (NGF) family (also known as neurotrophins), which includes NGF, brain-derived NTF (BDNF), neurotrophin-3 (NT-3), and neurotrophin-4/5 (NT-4/5), and whose effects are mediated through specific high-affinity neurotrophic tyrosine kinase receptors (NTRKs) and the non-selective low affinity receptor (p75^{NGFR}); and 2) a heterogeneous group of molecules that belong to the cytokine family that includes ciliary NTF (CNTF), leukemia inhibitory factor (LIF), oncostatin M (OSM), and interleukin 6 (IL6) (10–12).

Animal models, pharmacological evidence, and molecular genetic studies—mainly focused on *BDNF*—suggest that NTFs might be involved in the susceptibility to ADHD. Homozygous *BDNF* (–/–) knockout mice die during the second postnatal week (13), but heterozygous *BDNF* (–/+) knockout mice and *BDNF* (–/–) conditional knockout mice, in which the neurotrophin is eliminated in a tissue- or temporal-specific manner, display hippocampal-dependent learning deficiencies, aggressiveness, anxiety, and hyperactive locomotor behavior when compared with wild-type littermates (14–17). Interestingly, reduction of BDNF in the brain of adult mice results in impaired hippocampal function, whereas loss of the neurotrophin during

Table 1. Statistically Significant Results of the Association Study in 330 Child Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Patients (242 Combined ADHD, 72 Inattentive ADHD, and 16 Hyperactive-Impulsive ADHD Patients), 216 Adult ADHD Patients (144 with Combined ADHD, 62 Inattentive ADHD, and 10 Hyperactive-Impulsive ADHD Patients), and 546 Control Subjects

Gene	SNP	Genotypes								<i>p</i>
		Cases <i>n</i> (%)				Control Subjects <i>n</i> (%)				
		11	12	22	Sum	11	12	22	Sum	
Adults										
<i>BDNF</i>	rs1491850	56 (26.3)	109 (51.2)	48 (22.5)	213	181 (33.6)	260 (48.2)	98 (18.2)	539	.11
<i>NGF</i>	rs6327	66 (30.8)	93 (43.5)	55 (25.7)	214	153 (28.0)	290 (53.1)	103 (18.9)	546	.036
<i>CNTF</i>	rs550942	164 (77.0)	41 (19.2)	8 (3.8)	213	365 (67.0)	157 (28.8)	23 (4.2)	545	.019
<i>CNTFR</i>	rs7036351	164 (76.6)	39 (18.2)	11 (5.1)	214	359 (66.0)	172 (31.6)	13 (2.4)	544	2.5e-04 ^b
	rs3763613	147 (68.4)	55 (25.6)	13 (6.0)	215	319 (58.4)	206 (37.7)	21 (3.8)	546	.004
Children										
<i>BDNF</i>	rs1491850	130 (40.0)	148 (45.5)	47 (14.5)	325	181 (33.6)	260 (48.2)	98 (18.2)	539	.12
	rs11030096	77 (23.5)	155 (47.4)	95 (29.1)	327	151 (28.0)	261 (48.4)	127 (23.6)	539	.14
<i>NGF</i>	rs6537860	140 (43.1)	160 (49.2)	25 (7.7)	325	287 (52.6)	220 (40.3)	39 (7.1)	546	.023
	rs2856811	105 (32.3)	175 (53.8)	45 (13.8)	325	223 (41.0)	245 (45.0)	76 (14.0)	544	.025
	rs719452	164 (50.5)	141 (43.4)	20 (6.2)	325	316 (57.9)	203 (37.2)	27 (4.9)	546	.10
	rs2254404	133 (41.2)	165 (51.1)	25 (7.7)	323	281 (51.6)	217 (39.8)	47 (8.6)	545	.005
<i>CNTFR</i>	rs7036351	242 (73.3)	82 (24.8)	6 (1.8)	330	359 (66.0)	172 (31.6)	13 (2.4)	544	.073
	rs1080750	149 (45.4)	145 (44.2)	34 (10.4)	328	220 (40.4)	245 (45.0)	80 (14.7)	545	.12
	rs2381164	126 (38.5)	152 (46.5)	49 (15.0)	327	240 (44.5)	248 (46.0)	51 (9.5)	539	.030
<i>NTF3</i>	rs6332	59 (18.1)	173 (53.1)	94 (28.8)	326	151 (28.1)	281 (52.2)	106 (19.7)	538	3.7e-04 ^b
<i>NTRK2</i>	rs1545285	125 (38.0)	155 (47.1)	49 (14.9)	329	180 (33.0)	253 (46.4)	112 (20.6)	545	.077
	rs11795386	262 (80.1)	62 (19.0)	3 (.9)	327	388 (72.1)	138 (25.7)	12 (2.2)	538	.018
	rs1387926	271 (82.4)	57 (17.3)	1 (.3)	329	397 (72.8)	136 (25.0)	12 (2.2)	545	8e-04 ^b
	rs10780695	190 (57.6)	125 (37.9)	15 (4.5)	330	281 (51.6)	221 (40.6)	43 (7.9)	545	.067
	rs1073049	262 (79.4)	66 (20.0)	2 (.6)	330	394 (72.3)	136 (25.0)	15 (2.8)	545	.009

SNP, single nucleotide polymorphism; OR, odds ratio; CI, confidence interval; BDNF, brain derived neurotrophic factor; NGF, nerve growth factor; CNTFR, ciliary neurotrophic factor receptor; NTRK2, neurotrophic tyrosine kinase receptor 2.

^aWhen odds ratio < 1, the inverted score is shown.

^bStatistically significant *p* values after applying a false discovery rate of 10% ($p < 8.1e-04$).

^cStatistically significant *p* values after applying Bonferroni correction ($p < 1.5e-04$).

early stages of development leads to more dramatic phenotypes with hyperactivity as well as more severe learning impairments (18). In addition, a recent study described gender differences in hyperactive and depression-like behaviors of *BDNF* (−/−) conditional knockout mice in which the *BDNF* gene was selectively inactivated in the forebrain (19). Finally, chronic infusion of BDNF or NTF3 into substantia nigra of animal models alters the rotational behavior and locomotion activity, whereas intracerebroventricular administration of NGF or BDNF induces motor activation and decreases locomotion, motility, and rearing, respectively (20–22).

Pharmacological evidence also emphasizes the potential involvement of NTFs in ADHD. Psychostimulant drugs, such as methylphenidate or amphetamine, and antidepressant drugs commonly used for ADHD treatment, including tricyclic antidepressant drugs and selective serotonin reuptake inhibitors, modulate the expression of *BDNF* and its specific receptor *NTRK2* (23–30). In addition, BDNF, NTF3, and CNTF mediate psychostimulant-induced neuroadaptations and locomotor activity through the dopaminergic, serotonergic, and noradrenergic neurotransmitter systems that have been previously involved in ADHD (21,27,31–33).

Recent family and population-based association studies also support the involvement of NTFs in ADHD. Association between ADHD and rs6265 and −270C>T polymorphisms in *BDNF* and nominal association with rs6330 in *NGF* have been reported (34–36). Other studies, however, found no evidence of the participation of *BDNF*, glial cell line-derived neurotrophic factor

(*GDNF*), or *NTF3* single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the susceptibility to the disorder (36–39). In addition to association studies, one *BDNF*-haploinsufficient patient carrying a chromosomal inversion presented hyperactivity and impaired memory, language, attention, and numerical abilities, whereas a de novo missense mutation in *NTRK2* was reported to be involved in a more severe phenotype that includes obesity, developmental delay, and impairment of attention, memory, and learning (40,41).

On the basis of all these evidences, we suggest that alterations in the activity of NTFs might contribute to the genetic susceptibility to childhood and adulthood ADHD. To test this hypothesis, we performed a population-based association study in 546 ADHD patients (216 adults and 330 children) and 546 gender-matched unrelated control subjects, with 183 SNPs covering 10 candidate genes that encode five neurotrophins (*NGF*, *BDNF*, *NTF3*, *NTF4/5*, and *CNTF*) and their receptors (*NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*, *NGFR*, and *CNTFR*).

Methods and Materials

Subjects

The clinical sample consisted of 546 Caucasoid patients with ADHD recruited from two centers in the Barcelona area (Spain) between 2004 and 2007. All subjects met DSM-IV criteria for ADHD and consisted of 216 adult cases (66.7% combined ADHD, 28.7% inattentive ADHD, and 4.6% hyperactive-impulsive ADHD patients) and 330 children (73.3%

Table 1. (continued from previous page)

Genotypes				Alleles	
Genotype 11 vs. 12+22		Genotype 22 vs. 11+12		Allele 2 vs. Allele 1	
OR (95% CI) ^a	<i>p</i>	OR (95% CI) ^a	<i>p</i>	OR (95% CI) ^a	<i>p</i>
1.42 (1.00–2.02)	.05	—	.18	1.26 (1.01–1.59)	.040
—	.44	1.49 (1.02–2.16)	.040	—	.48
1.64 (1.15–2.38)	.006	—	.77	1.48 (1.08–2.04)	.013
1.69 (1.18–2.44)	.0037	—	.058	—	.062
1.54 (1.10–2.13)	.010	—	.20	—	.094
—	.057	—	.15	1.24 (1.01–1.51)	.037
—	.15	—	.074	1.22 (1–1.49)	.044
1.46 (1.11–1.93)	.0067	—	.7	1.27 (1.03–1.56)	.026
1.46 (1.09–1.94)	.010	—	.96	—	.076
1.35 (1.02–1.78)	.033	—	.45	1.25 (1–1.56)	.046
1.52 (1.15–2.01)	.003	—	.65	1.25 (1.01–1.54)	.038
1.41 (1.05–1.92)	.022	—	.057	1.33 (1.02–1.75)	.030
—	.14	—	.063	1.23 (1–1.51)	.048
—	.083	1.69 (1.11–2.56)	.015	1.28 (1.05–1.59)	.015
1.77 (1.26–2.48)	7.7e-04 ^b	1.65 (1.20–2.27)	.0022	1.47 (1.21–1.78)	1.2e-04 ^c
—	.14	1.47 (1.02–2.13)	.034	1.25 (1.02–1.52)	.029
1.56 (1.12–2.17)	.0076	—	.13	1.12 (1.54–2.08)	.0049
1.75 (1.23–2.44)	.0011	7.14 (.96–50)	.012	1.75 (1.27–2.4)	3.6e-04 ^b
—	.083	1.78 (1.02–1.61)	.048	1.28 (1.02–1.59)	.030
1.47 (1.06–2.04)	.018	4.5 (1.05–20)	.015	1.51 (1.12–2.04)	.0054

combined ADHD, 21.8% inattentive ADHD, and 4.9% hyperactive-impulsive ADHD patients). Because two child samples were sons of two adult patients, the children were excluded when all the samples were appraised together. Seventy-nine percent of patients were male (73.1% of adults and 82.4% of children). Diagnosis was blind to genotype. The control sample consisted of 546 unrelated Caucasoid blood donors recruited from the Blood and Tissue Bank at Hospital Universitari Vall d'Hebron for whom DSM-IV ADHD symptoms were retrospectively excluded. Control subjects matched for gender the ADHD clinical group. The average age at assessment was 9.3 years (SD = 2.6) for childhood ADHD patients, 29.6 years (SD = 12.06) for adulthood ADHD patients, and 39.9 years (SD = 17.0) for the control group. The study was approved by the ethics committee of each participating institution, and written informed consent was obtained from all adult subjects, children, and their parents.

Clinical Assessment

Adulthood ADHD. The diagnosis of ADHD in adulthood was evaluated with the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I and II Disorders (SCID-I and SCID-II) and the Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV (CAADID Part I and II) (42). Severity of ADHD symptoms was evaluated with the long version of the Conners' ADHD Rating Scale (self-report form CAARS-S:L and observer form CAARS-O:L) (43), the ADHD Rating Scale (ADHD-RS) (44), the ADHD Screening Checklist (45), and the Wender Utah Rating Scale (WURS) (46) for retrospective symptomatology. The level of impairment was measured with the Clinical Global Impression (CGI) included in the CAADID Part II and the Sheehan Disability Inventory (SDI). Additional tests used for patient assessment are available in Ribasés *et al.* (47).

Childhood ADHD. All children were evaluated with the present and lifetime version of the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-age children (KSADS-PL) reported by parents. The ADHD symptoms were assessed with the Conners' Parent Rating Scale (CPRS-48) and the Conners' Teacher Rating Scale (CTRS-28). For additional information on patient assessment see Ribasés *et al.* (47).

Exclusion criteria for both children and adults were IQ < 70; pervasive developmental disorders; schizophrenia or other psychotic disorders; ADHD symptoms due to mood, anxiety, dissociative, or personality disorders; adoption; sexual or physical abuse; birth weight < 1.5 kg; and other neurological or systemic disorders that might explain ADHD symptoms.

DNA Isolation and Quantification

Genomic DNA was isolated from peripheral blood lymphocytes by the salting-out procedure (48) or with magnetic bead technology with the Chemagic Magnetic Separation Module I and the Chemagic DNA kit, according to the manufacturer's recommendations (Chemagen AG, Baesweiler, Germany). The double-stranded DNA concentrations of all samples were determined with a Gemini XPS fluorometer (Molecular Devices, Sunnyvale, California) with the PicoGreen dsDNA Quantitation Kit (Molecular Probes, Eugene, Oregon), following the manufacturer's instructions. Subsequently, all DNA samples were normalized to 75 ng/μL.

SNP Selection

We selected 10 candidate genes that encode five NTFs (*NGF*, *BDNF*, *NTF3*, *NTF4/5*, and *CNTF*) and five neurotrophic receptors (*NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*, *NGFR*, and *CNTFR*) (Supplement 1). We used information on the CEPH panel from the HapMap database (<http://www.hapmap.org>; release 20, January 2006) to select

SNPs (49). To minimize redundancy of the selected markers and ensure full genetic coverage of candidate genes, we used the LD-select software (50) to evaluate the linkage disequilibrium (LD) pattern of the region spanning each candidate gene plus 3 to 5 kb of flanking sequences. TagSNPs were selected at an r^2 threshold of .85 from all SNPs with a minor allele frequency (MAF) > .10. One hundred ninety-eight tagSNPs (79 in multi-loci bins and 119 singletons) were chosen with these criteria (Supplement 1). One additional SNP, rs1007211, located within the first exon of the *NTRK1* gene was included in the analysis.

Plex Design, Genotyping, and Quality Control

Of the 199 SNPs initially selected, 16 did not pass through the SNPlex design pipeline at <http://ms.appliedbiosystems.com/snpflex/snpflexStart.jsp>, resulting in a design rate of 92%. Four SNPlex genotyping assays of 45, 48, 46, and 44 SNPs were designed. To detect population admixture, 48 anonymous unlinked SNPs located at least 100 kb distant from known genes were also analyzed (51). All SNPs were genotyped with the SNPlex platform (Applied Biosystems, Foster City, California) as described by Tobler *et al.* (52). Finally, the specifically bound fluorescent probes were eluted and analyzed with an Applied Biosystems 3730xl DNA Analyzer. Two HapMap samples (NA11992 and NA11993) were included in all genotyping assays, and 99.96% concordance with HapMap data was obtained. In addition, no differences were found in the genotypes of four replicate samples.

Statistical Analyses

To better understand the genetic predisposition to adult and childhood ADHD, we first analyzed the two clinical samples independently. Then, and only when a potential common susceptibility factor was identified, the two datasets were analyzed together. The analysis of minimal statistical power was performed post hoc with the Genetic Power Calculator software (53), assuming an odds ratio (OR) of 1.75, disease prevalence of .05, significance level of .05, and MAF of .10. We tested potential genetic stratification in our sample by analyzing the SNPs in Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) from the 48 anonymous SNP set with three different approaches: 1) STRUCTURE software (version 2.0) (54,55) under the admixture model, with a length of the burning period and a number of MCMC repeats of 100,000 and performing five independent runs at each K value (from 1 to 5), with K referring to the number of groups to be inferred; 2) the Fst coefficient calculated with the Weir and Cockerham approach with the FSTAT software and the 95% confidence interval (CI) determined by bootstrapping (56,57); and 3) the Pritchard and Rosenberg method (58) implemented to test whether the genotype distributions at each marker loci (under codominant, dominant, and recessive models) were the same in the case and control groups.

Single-Marker Analysis. The analysis of HWE (threshold set at $p < .01$) and the comparison of both genotype and allele frequencies between cases and control subjects were performed with the SNPAssoc R library (59). Dominant (11 vs. 12 + 22) and recessive (11 + 12 vs. 22) models were only considered for those SNPs displaying nominal association when either genotypes under a codominant model or allele frequencies were taken into account. For the multiple comparison correction, we considered all tests performed and assumed a false discovery rate (FDR) of 10% with the Q-value R library (60), which corresponds to a significance threshold of $p < 8.1e-04$. The Bonferroni correction,

Table 2. Haplotype Analysis of 15 *CNTFR* SNPs in a Clinical Sample of 216 Adult ADHD Patients, 330 Child ADHD Patients, and 546 Control Subjects With the UNPHASED Software

Marker ^a Haplotype	<i>CNTFR</i>								
	Adults			Children			Adults + Children		
	Global <i>p</i>	Best Haplotype— <i>p</i> (Adjusted <i>p</i> Value)	Risk Haplotype—OR	Global <i>p</i>	Best Haplotype— <i>p</i> (Adjusted <i>p</i> Value)	Risk Haplotype—OR	Global <i>p</i>	Best Haplotype— <i>p</i> (Adjusted <i>p</i> Value)	Risk Haplotype—OR
1 5	.050	.026 (.070)	1.30 (1.04–1.62)	—	—	—	—	—	—
1 5 10 ^b	.042	.0077 (.031)	1.38 (1.10–1.74)	.0069	9.1e-04 (.0052)	1.40 (1.15–1.72)	.0019	2.0e-04 (.0014)	1.39 (1.17–1.66)
1 5 10 14	.052	.034 (.15)	1.33 (1.03–1.72)	—	—	—	—	—	—

Abbreviations as in Table 1.

^a1-rs7036351; 5-rs1080750; 10-rs1124882; 14-rs2274592.

^bBest allelic combination (higher OR).

Table 3. Haplotype Distributions of the rs7036351, rs1080750, and rs1124882 *CNTFR* SNPs

Marker ^a Haplotype	Adults			Children			Adults + Children		
	Cases	Control Subjects	Haplotype-Specific <i>p</i> ; OR (CI)	Cases	Control Subjects	Haplotype-Specific <i>p</i> ; OR (CI)	Cases	Control Subjects	Haplotype-Specific <i>p</i> ; OR (CI)
1 5 10									
CAC	140 (33.8)	396 (36.9)	—	206 (32.0)	396 (36.9)	—	346 (32.8)	396 (36.9)	—
C GC	175 (42.3)	372 (34.6)	.0077; 1.38 (1.10–1.74)	275 (42.7)	372 (34.6)	9.1e-04; 1.40 (1.15–1.72)	447 (42.4)	372 (34.6)	2.0e-04; 1.39 (1.17–1.66)
T GC	58 (14.0)	191 (17.8)	—	94 (14.6)	191 (17.8)	—	151 (14.3)	191 (17.8)	—
C GG	41 (9.9)	115 (10.7)	—	69 (10.7)	115 (10.7)	—	110 (10.5)	115 (10.7)	—

Abbreviations as in Table 1.

^a1-rs7036351; 5-rs1080750; 10-rs1124882.

taking into account 166 SNPs and both adult and childhood samples, set the significance threshold at $p < 1.5e-04$.

Multiple-Marker Analysis. To avoid multiple testing and type I errors, we decided a priori to restrict the haplotype-based association study to those genes associated with ADHD in the single-marker analysis after correction for multiple comparisons. For each of these genes, rather than simplifying the study to physically contiguous SNPs, the best two-marker haplotype from all possible combinations was identified in the relevant age group. Likewise, additional markers (up to four) were added in a stepwise manner to the initial two-SNP haplotype. The two-, three-, or four-marker haplotype showing the best OR within each gene was subsequently evaluated in the other age group, and only when a potential common susceptibility factor between childhood and adulthood ADHD was identified did we analyze the two datasets together. Significance was estimated by a permutation procedure with 5000 permutations with the UNPHASED software (61), with the exception of the 4-marker haplotype analysis where 1000 permutations were considered, owing to computing limitations. Because the expectation-maximization (EM) algorithm implemented in the UNPHASED software does not accurately estimate low haplotype frequencies (62), haplotypes with frequencies $< .05$ were excluded. Once the risk haplotypes were identified, they were further analyzed in the combined and inattentive ADHD subtypes. The hyperactive-impulsive sample was not considered, owing to its limited sample size. To evaluate potential additive and epistatic effects between the risk haplotypes identified, we first assigned specific estimated haplotypes to individuals considering cases and control subjects separately with the PHASE 2.0 software (63). Then we implemented a stepwise logistic regression procedure with the SPSS 12.0 statistical package. Epistasis analysis was performed by taking genes two-by-two and comparing two different regression models by a likelihood ratio test. In the first model, we took the affection status as a dependent variable and the two risk haplotypes as predictive variables. In the second model, we included the interaction between haplotypes as an independent variable in the logistic regression model.

Results

We studied tagSNPs in 10 candidate genes encoding different NTFs and their receptors in 546 ADHD cases (330 children and 216 adults) and 546 control subjects. Of the 183 SNPs included in the SNPlex assay, 9 were not successfully genotyped (genotype call rate $< 90\%$) and 3 showed significant departures from HWE (Supplement 1). To avoid redundancies in genetic information, we discarded five additional SNPs that were in strong LD in the control group with other SNPs in the same candidate genes ($r^2 > .85$) (Supplement 1). Thus, a total of 166 SNPs were used for the final analysis. The minimal statistical power for the χ^2 test was 87.5% and 94% when the adult and childhood samples were considered, respectively.

Single-Marker Analysis

After excluding population admixture in our sample with the STRUCTURE software (Supplement 2), the *Fst* coefficient ($\Theta = 0$ with a 95% CI of .000–.001), and the Pritchard and Rosenberg method ($p = .301$), the comparison of genotype and allele frequencies between adulthood ADHD patients and control subjects showed nominal significant differences for five SNPs located in four genes: *BDNF*, *NGF*, *CNTF*, and *CNTFR* (Table 1 and Supplement 3). However, after correcting for multiple comparisons by applying an FDR of 10% ($p < 8.1e-04$), only

Table 4. Haplotype Analysis of 6 *NTF3* SNPs in a Clinical Sample of 330 Child ADHD Patients and 546 Control Subjects With the UNPHASED Software

Marker ^a Haplotype	<i>NTF3</i>		
	Global <i>p</i>	Best Haplotype— <i>p</i> (Adjusted <i>p</i> Value)	Risk Haplotype—OR
2 3	2.37e-05	3.0e-06 (2.0e-04)	1.47 (1.20–1.79)
2 3 5	2.40e-04	1.1e-05 (2.0e-04)	1.43 (1.17–1.74)
2 3 4 5 ^b	2.30e-04	2.1e-05 (1.0e-04)	1.48 (1.20–1.84)

Abbreviations as in Table 1.

^a2- rs4074967; 3- rs6332; 4- rs6489630; 5- rs7956189.^bBest allelic combination (higher OR).

rs7036351 in *CNTFR* ($p = 2.5e-04$, under a codominant model) remained positively associated with ADHD in adults.

Single-marker analysis considering the childhood ADHD dataset identified 15 SNPs in five genes with uncorrected p values of $< .05$: *BDNF*, *NGF*, *CNTFR*, *NTF3*, and *NTRK2* (Table 1 and Supplement 3). However, only two SNPs, rs6332 in *NTF3* ($p = 1.2e-04$, OR = 1.47 [1.21–1.78]) and rs1387926 within the *NTRK2* gene ($p = 3.6e-04$, OR = 1.75 [1.27–2.40]), met the 10% FDR correction criterion. Furthermore, under the more conservative Bonferroni correction ($p < 1.5e-04$), rs6332 in *NTF3* was still associated with childhood ADHD.

Multiple-Marker Analysis

To minimize multiple testing, in the multiple-marker analysis we selected only those genes that showed evidence of association in the single-marker analysis after correction for multiple comparisons (*CNTFR* for adulthood ADHD and *NTF3* and *NTRK2* for childhood ADHD). All the associations described in the following sections remained significant after applying a multiple comparison correction by permutation (see adjusted p -values in Tables 2, 4, and 6).

***CNTFR*.** The analysis of the 15 *CNTFR* SNPs showed evidence, in agreement with the single-marker study, of association between adulthood ADHD and a three-marker haplotype (rs7036351-rs1080750-rs1124882; global p -value = .042) (Table 2). An over-representation of the C-G-C haplotype class was observed in the adulthood ADHD group (OR = 1.38 [1.10–1.74]) (Table 3), accounting for 1.8% of the adulthood ADHD phenotype variance in our Spanish sample. Because children with ADHD form a heterogeneous group that includes persistent patients who will become adults with ADHD, we aimed to evaluate independently the contribution of the C-G-C haplotype to ADHD in children. Interestingly, the strong association between *CNTFR* and ADHD was also detected in the childhood

subgroup (OR = 1.4 [1.15–1.72]) and when both clinical samples were considered together (OR = 1.39 [1.17–1.66]) (Table 3). We further subdivided patients according to ADHD clinical subtype and observed that the *CNTFR* association with ADHD was common for the combined (OR = 1.38 [1.14–1.67]) and inattentive ADHD groups (OR = 1.47 [1.12–1.94]) (Supplement 4).

***NTF3*.** The analysis of all possible SNP combinations within the *NTF3* gene revealed a four-marker haplotype (rs4074967-rs6332-rs6489630-rs7956189) associated with childhood ADHD (global p value = $2.3e-04$) (Table 4). The analysis of individual haplotypes showed that one of the five allelic combinations observed, the T-G-C-A haplotype, was significantly more frequent in ADHD children than in the control group (OR = 1.48 [1.20–1.84]), whereas the T-A-C-A combination was under-represented in the clinical sample (OR = 1.6 [1.28–2.00]) (Table 5). This association remained statistically significant when children were subdivided according to ADHD subtypes (combined: OR = 1.47 [1.16–1.85]; inattentive: OR = 1.57 [1.07–2.30]) (Supplement 5) but was not observed in the adulthood ADHD dataset. We further compared childhood and adulthood ADHD patients and confirmed the over-representation of the risk T-G-C-A haplotype in the child subset of patients (OR = 1.37 [1.05–1.79]).

***NTRK2*.** A strong association between childhood ADHD and a four-marker haplotype of the *NTRK2* gene (rs7816-rs11795386-rs1387926-rs1586681; global p value = $2.1e-04$) (Table 6) was detected, owing to over-representation of the A-C-G-A haplotype (OR = 1.52 [1.17–1.98]) and an under-representation of the A-T-A-A allelic combination (OR = 3.92 [1.85–8.32]) in children with ADHD (Table 7). When we subdivided child patients according to ADHD clinical subtypes, significant results were only obtained for the combined ADHD sample (A-C-G-A: OR = 1.48 [1.11–1.99]; A-T-A-A: OR = 2.54 [1.24–5.21]) (Supplement 6). We also evaluated the contribution of the rs7816-rs11795386-

Table 5. Haplotype Distributions of the rs4074967, rs6332, rs6489630, and rs7956189 *NTF3* SNPs

Marker ^a Haplotype	Children		
	Cases	Control Subjects	Haplotype-Specific <i>p</i> ; OR (CI)
2 3 4 5			
G A C A	71 (12.5)	102 (10.7)	—
T A C A	167 (29.2)	381 (39.9)	2.1e-05; 1.6 (1.28–2.00) ^b
T A T G	26 (4.6)	56 (5.8)	—
T G C A	249 (43.8)	328 (34.3)	3.0e-04; 1.48 (1.20–1.84)
T G T G	57 (9.9)	89 (9.3)	—

Abbreviations as in Table 1.

^a2- rs4074967; 3- rs6332; 4- rs6489630; 5- rs7956189.^bDown-represented in ADHD patients in comparison with control subjects.

Table 6. Haplotype Analysis of 42 *NTRK2* SNPs in a Clinical Sample of 330 Child ADHD Patients and 546 Control Subjects With the UNPHASED Software

Marker ^a Haplotype	<i>NTRK2</i>		
	Children		
	Global <i>p</i>	Best Haplotype— <i>p</i> (Adjusted <i>p</i> Value)	Risk Haplotype—OR
15 37	3.1e-04	.0021 (.010)	1.42 (1.11–1.82)
15 32 37	2.0e-04	3.2e-04 (.0040)	1.48 (1.14–1.91)
15 32 37 42 ^b	2.1e-04	1.5e-04 (.0030)	1.52 (1.16–1.98)

Abbreviations as in Table 1.

^a15- rs7816; 32- rs11795386; 37- rs1387926; 42- rs1586681.^bBest allelic combination (higher OR).

rs1387926-rs1586681 *NTRK2* haplotype to adulthood ADHD, but no effect was detected when either the complete dataset or the combined subtype was considered. Finally, when we compared children and adults with ADHD, we observed the under-representation of the A-T-A-A haplotype in the childhood dataset (OR = 3.11 [1.43–7.24]), but no association was identified when the A-C-G-A risk haplotype was considered.

In summary, haplotype analysis showed a strong association between *CNTFR* and both adult and childhood ADHD and suggested a childhood-specific contribution of *NTF3* and *NTRK2* to ADHD (Figure 1).

Analysis of Additive and Epistatic Effects

We evaluated potential additive effects of the C-G-C (rs7036351-rs1080750-rs1124882), T-G-C-A (rs4074967-rs6332-rs6489630-rs7956189), and A-C-G-A (rs7816-rs11795386-rs1387926-rs1586681) risk haplotypes in the *CNTFR*, *NTF3*, and *NTRK2* genes, respectively. We estimated that the combined effect of these three risk haplotypes contributes 6.7% of the childhood ADHD phenotype variance in our Spanish sample under an additive model (affectation status versus *NTF3*+*NTRK2*+*CNTFR*), with a sensitivity of 26.2% and a specificity of 87% (Table 8). We further evaluated possible interactions between these risk haplotypes identified in the childhood dataset but found no evidence for the existence of epistatic effects between them in the risk to develop ADHD (data not shown).

Discussion

To our knowledge, this is the first comprehensive study that investigates SNPs across genes coding for different NTFs and their receptors to identify genetic factors that confer susceptibility to adulthood and childhood ADHD. Our data provide evidence of association between *CNTFR* and both adult and childhood ADHD and suggest a childhood-specific contribution of *NTF3* and *NTRK2* to ADHD. The probability that these statistical associations are

genuine is high for several reasons: 1) appropriately stringent corrections for multiple comparisons have been applied; 2) cases and gender-matched control subjects have been carefully selected from the same geographical area; 3) genetic stratification has been discarded with a different set of markers and several statistical approaches; 4) for the *CNTFR* gene, results were independently replicated in adults and children; and 5) stringent laboratory quality control procedures have been applied.

Although several follow-up studies reported that ADHD symptoms persist into adolescence or adulthood in the majority of children with ADHD (64–66), little is known about common genes involved in the etiology of childhood and adulthood ADHD. The detection of common susceptibility factors in the *CNTFR* gene in our ADHD child and adult datasets supports the diagnostic continuity of ADHD throughout life. Interestingly, CNTF promotes survival and maintenance of hippocampal neurons, which are implicated in the pathophysiology of ADHD (67,68), and modulates the serotonergic and cholinergic neurotransmitter systems that might also be involved in the etiology of the disorder (69–73).

We also identified a childhood-specific association between ADHD and the *NTF3* and *NTRK2* genes. Even though the observed results might be interpreted with caution until replication data in other ADHD populations are available, they suggest a differential genetic component between childhood ADHD with and without symptomatic remission through life span. In this sense, recent studies point out that the susceptibility to ADHD is in fact a dynamic process in which new genes and environmental factors are involved at different developmental periods, as additional contributions to the etiological influences that emerge at earlier ages (74–76). The NTFs are strong candidates for participating in these neuroplasticity changes that take place in the human central nervous system (CNS) during childhood, adolescence, and early adulthood. Age-related changes in

Table 7. Haplotype Distributions of the rs7816, rs11795386, rs1387926, and rs1586681 *NTRK2* SNPs

Marker ^a Haplotype	Children		
	Cases	Control Subjects	Haplotype-Specific <i>p</i> ; OR (CI)
15 32 37 42			
A C G A	122 (22.1)	150 (15.7)	.0084; 1.52 (1.17–1.98)
A T A A	8 (1.5)	52 (5.5)	1.5e-04; 3.92 (1.85–8.32) ^b
T C G A	315 (57.4)	561 (59.1)	—
T C G C	72 (13.1)	112 (11.8)	—
T T A A	33 (5.9)	75 (7.9)	—

Abbreviations as in Table 1.

^a15- rs7816; 32- rs11795386; 37- rs1387926; 42- rs1586681.^bDown-represented in ADHD patients in comparison with control subjects.

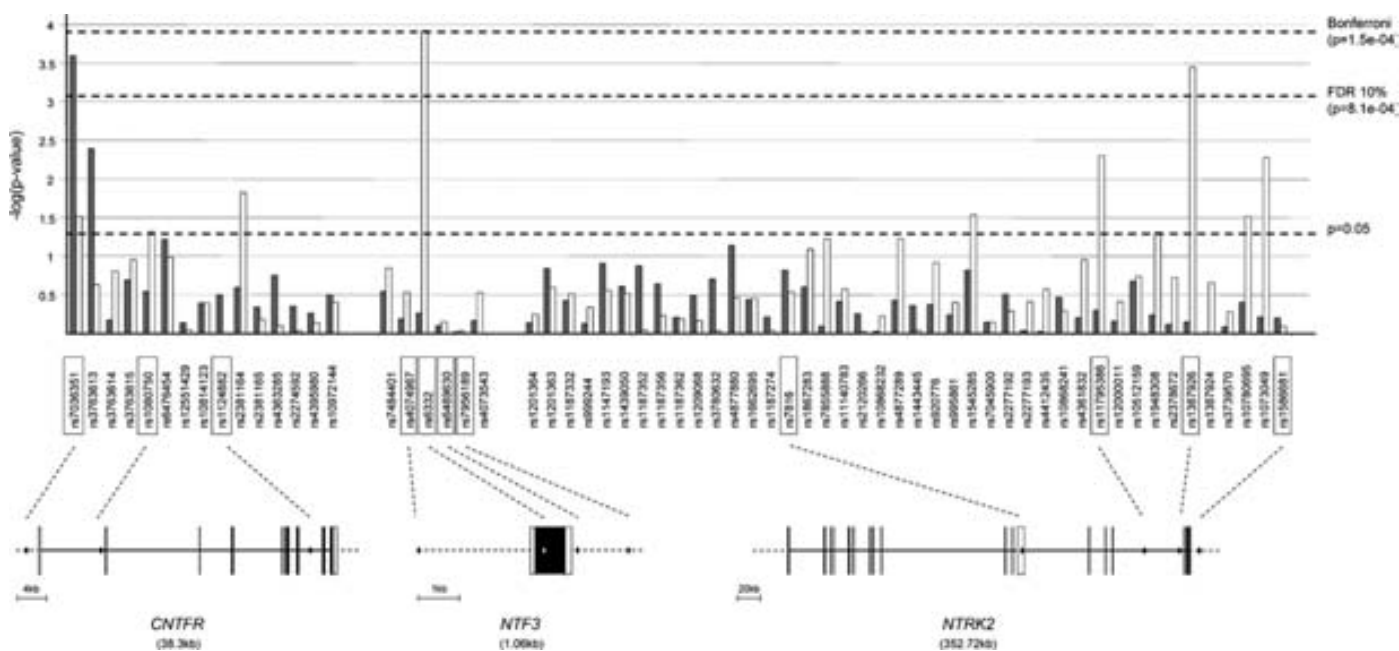


Figure 1. Diagram of the ciliary neurotrophic factor receptor (CNTFR), neurotrophic factor receptor 3 (NTF3), and neurotrophic tyrosine kinase receptor 2 (NTRK2) genes with all tagSNPs included in the study. Above, the lowest significance level, as $-\log(p\text{ value})$, observed when genotype and allele frequencies of individual single nucleotide polymorphisms (SNPs) were compared between 216 adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) patients (in grey) or 330 child ADHD patients (in white) and 546 control subjects. The three genes, with their exon/intron structures, are drawn to different scales. The SNPs in haplotypes significantly associated with ADHD are boxed. FDR = false discovery rate.

NTRK2 and *NTRK3* expression have been described in different regions of the CNS, which suggests that impaired expression of these neurotrophic receptors or their ligands could influence changes of the ADHD symptomatology across life span, as pointed out for the *Monoamine oxidase A (MAOA)* gene (77–83). Because it is not possible to discern between remitting and persistent ADHD in childhood, only follow-up studies will reveal the role of *NTF3* and *NTRK2* as susceptibility factors in the subgroup of ADHD children who will not meet the diagnostic criteria in adolescence or young adulthood.

Most of the SNPs that we found associated with ADHD have no obvious functional consequences, because they were selected according to LD criteria, with the exception of rs6332 and rs7816 located in the coding region of *NTF3* and in the 3'untranslated region of *NTRK2*, respectively. Although rs6332 is a synonymous SNP, recent studies reported that differential codon usage could affect cotranslational folding and protein function, suggesting that silent SNPs should not be neglected in association studies (84). The SNP rs7816 is located in the 3'untranslated region sequence of an *NTRK2* truncated messenger RNA isoform (TRKB.T1) that lacks the kinase domain and exhibits dominant inhibitory effects (85). Interestingly, this region might participate

in the cis-regulation of gene expression at the translational level (86), as previously described for *NTRK3*. The rest of the variants that we found associated with ADHD are located within introns, upstream or downstream of the candidate genes, which suggests that the identified risk haplotypes might not have functional consequences by themselves, but they are in LD with other unknown susceptibility variants directly involved in the genetic susceptibility to ADHD. Further sequencing of the three ADHD-associated genes might allow the identification of uncommon rare genetic variants ($MAF < .10$) that could contribute to the predisposition to this complex phenotype.

One previous study investigated four SNPs (including rs6332) across the *NTF3* gene with both family-based and case-control designs with 120 family trios and 120 ADHD cases versus 120 control subjects, respectively, but found no association with childhood ADHD (36). This discrepancy with our findings could be attributed to the different statistical power of the studies, the existence of genetic differences among the populations under study, or the presence of clinical heterogeneity due to different frequencies of ADHD subtypes or possible comorbid disorders that co-occur with ADHD, such as mood, anxiety, or antisocial personality disorders. Finally, several studies attempted to ana-

Table 8. Evaluation of Additive Effects Between *NTF3*, *NTRK2*, and *CNTFR* in Childhood ADHD Through Logistic Regression Analyses in 330 Children With ADHD and 546 Control Subjects

Variable ^a	Log Likelihood	χ^2 (df)	p	R ²	OR (95% CI)
<i>NTF3</i>	—	—	—	—	1.54 (1.15–2.06)
<i>NTRK2</i>	—	—	—	—	2.28 (1.62–3.21)
<i>CNTFR</i>	—	—	—	—	2.04 (1.35–3.08)
	516.68	41.43 (3)	5.3e-09	6.7	

Abbreviations as in Table 1.

^aRisk alleles: *NTF3*: T-G-C-A (rs4074967/rs6332/rs6489630/rs7956189); *NTRK2*: A-C-G-A (rs7816/rs11795386/rs1387926/rs1586681); and *CNTFR*: C-G-C (rs1124882/rs1080750/rs7036351).

lyze the role of *BDNF* in ADHD and yielded controversial results. Although we found nominal association between *BDNF* and both adulthood and childhood ADHD, these results were not significant after correcting for multiple testing and therefore are in agreement with other studies (37–39) that do not support the *BDNF* participation in ADHD described in previous reports (34,35). Unfortunately, the preferential transmission of paternal *BDNF* alleles to ADHD offspring previously described (34,87) could not be assessed in the present case-control study.

In conclusion, we identified a *CNTFR* risk haplotype involved in both adulthood and childhood ADHD. Additionally, our results provide evidence for a childhood-specific association between ADHD and the *NTF3* and *NTRK2* genes, suggesting their potential influence on changes in ADHD symptomatology throughout life span. Further genetic analyses in other large population datasets are required to confirm these results, disclose the functional variants involved, and elucidate the genetic component underlying predisposition to ADHD.

Drs. Ribasés and Hervás contributed equally to this article.

Financial support was received from “Instituto de Salud Carlos III-FIS” (PI041267, PI042010, PI040524) and “Agència de Gestió d’Ajuts Universitaris i de Recerca-AGAUR” (2005SGR00848). The SNP genotyping services were provided by the Spanish “Centro Nacional de Genotipado” (CEGEN; <http://www.cegen.org>). We report no biomedical financial interests or potential conflicts of interest.

We are grateful to patients and control subjects for their participation in the study; Roser Corominas, Ester Cuenca, Anna Puig, Anna Carreras, and Carles Arribas for technical assistance; Pere Antoni Soler-Insa, Carlos Cordovilla, Marisa Joga, and Monserrat Jiménez for their participation in the clinical assessment; and to M. Dolors Castellar and others from the “Banc de Sang i Teixits” (Hospital Universitari Vall d’Hebron) for their collaboration in the recruitment of control subjects. The authors MB and MR are recipients of “Ramon y Cajal” and “Juan de la Cierva” contracts, respectively, from “Ministerio de Ciencia y Tecnología”.

Supplementary material cited in this article is available online.

- Swanson JM, Sergeant JA, Taylor E, Sonuga-Barke EJ, Jensen PS, Cantwell DP (1998): Attention-deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Lancet* 351:429–433.
- Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA (2007): The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry* 164:942–948.
- Thapar A, Langley K, Owen MJ, O’Donovan MC (2007): Advances in genetic findings on attention deficit hyperactivity disorder. *Psychol Med* 37:1681–1692.
- Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, *et al.* (2006): The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: Results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* 163:716–723.
- Faraone SV, Biederman J, Mick E (2006): The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med* 36:159–165.
- Biederman J, Faraone SV (2005): Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 366:237–248.
- Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, Alonso J, Angermeyer M, Demyttenaere K, *et al.* (2007): Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry* 190:402–409.
- Kooij JJ, Buitelaar JK, van den Oord EJ, Furer JW, Rijnders CA, Hodiament PP (2005): Internal and external validity of attention-deficit hyperactivity disorder in a population-based sample of adults. *Psychol Med* 35:817–827.
- Faraone SV, Biederman J (2005): What is the prevalence of adult ADHD? Results of a population screen of 966 adults. *J Atten Disord* 9:384–391.
- Thome J, Foley P, Riederer P (1998): Neurotrophic factors and the maldevelopmental hypothesis of schizophrenic psychoses. Review article. *J Neural Transm* 105:85–100.
- Huang EJ, Reichardt LF (2001): Neurotrophins: Roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci* 24:677–736.
- Chao MV, Rajagopal R, Lee FS (2006): Neurotrophin signalling in health and disease. *Clin Sci (Lond)* 110:167–173.
- Ernfors P, Lee KF, Jaenisch R (1994): Mice lacking brain-derived neurotrophic factor develop with sensory deficits. *Nature* 368:147–150.
- Linnarsson S, Bjorklund A, Ernfors P (1997): Learning deficit in BDNF mutant mice. *Eur J Neurosci* 9:2581–2587.
- Kernie SG, Liebl DJ, Parada LF (2000): BDNF regulates eating behavior and locomotor activity in mice. *Embo J* 19:1290–1300.
- Lyons WE, Mamounas LA, Ricaurte GA, Coppola V, Reid SW, Bora SH, *et al.* (1999): Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:15239–15244.
- Rios M, Fan G, Fekete C, Kelly J, Bates B, Kuehn R, *et al.* (2001): Conditional deletion of brain-derived neurotrophic factor in the postnatal brain leads to obesity and hyperactivity. *Mol Endocrinol* 15:1748–1757.
- Monteggia LM, Barrot M, Powell CM, Berton O, Galanis V, Gemelli T, *et al.* (2004): Essential role of brain-derived neurotrophic factor in adult hippocampal function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:10827–10832.
- Monteggia LM, Luikart B, Barrot M, Theobald D, Malkovska I, Nef S, *et al.* (2007): Brain-derived neurotrophic factor conditional knockouts show gender differences in depression-related behaviors. *Biol Psychiatry* 61:187–197.
- Shen RY, Altar CA, Chiodo LA (1994): Brain-derived neurotrophic factor increases the electrical activity of pars compacta dopamine neurons in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91:8920–8924.
- Martin-Iverson MT, Todd KG, Altar CA (1994): Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 activate striatal dopamine and serotonin metabolism and related behaviors: Interactions with amphetamine. *J Neurosci* 14:1262–1270.
- Kobayashi S, Ogren SO, Ebendal T, Olson L (1997): Intraventricular injection of NGF, but not BDNF, induces rapid motor activation that is inhibited by nicotinic receptor antagonists. *Exp Brain Res* 116:315–325.
- Chase T, Carrey N, Soo E, Wilkinson M (2007): Methylphenidate regulates activity regulated cytoskeletal associated but not brain-derived neurotrophic factor gene expression in the developing rat striatum. *Neuroscience* 144:969–984.
- Meredith GE, Callen S, Scheuer DA (2002): Brain-derived neurotrophic factor expression is increased in the rat amygdala, piriform cortex and hypothalamus following repeated amphetamine administration. *Brain Res* 949:218–227.
- Meredith GE, Steiner H (2006): Amphetamine increases tyrosine kinase-B receptor expression in the dorsal striatum. *Neuroreport* 17:75–78.
- Filip M, Faron-Gorecka A, Kusmider M, Golda A, Frankowska M, Dziedzicka-Wasylewska M (2006): Alterations in BDNF and trkB mRNAs following acute or sensitizing cocaine treatments and withdrawal. *Brain Res* 1071:218–225.
- Horger BA, Iyasere CA, Berhow MT, Messer CJ, Nestler EJ, Taylor JR (1999): Enhancement of locomotor activity and conditioned reward to cocaine by brain-derived neurotrophic factor. *J Neurosci* 19:4110–4122.
- Le Foll B, Frances H, Diaz J, Schwartz JC, Sokoloff P (2002): Role of the dopamine D3 receptor in reactivity to cocaine-associated cues in mice. *Eur J Neurosci* 15:2016–2026.
- Nibuya M, Morinobu S, Duman RS (1995): Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci* 15:7539–7547.
- Nibuya M, Nestler EJ, Duman RS (1996): Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. *J Neurosci* 16:2365–2372.
- Hall FS, Drgonova J, Goeb M, Uhl GR (2003): Reduced behavioral effects of cocaine in heterozygous brain-derived neurotrophic factor (BDNF) knockout mice. *Neuropsychopharmacology* 28:1485–1490.
- Altar CA, Boylan CB, Jackson C, Hershenson S, Miller J, Wiegand SJ, *et al.* (1992): Brain-derived neurotrophic factor augments rotational behavior

- and nigrostriatal dopamine turnover in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89:11347–11351.
33. Pierce RC, Bari AA (2001): The role of neurotrophic factors in psychostimulant-induced behavioral and neuronal plasticity. *Rev Neurosci* 12: 95–110.
 34. Kent L, Green E, Hawi Z, Kirley A, Dudbridge F, Lowe N, *et al.* (2005): Association of the paternally transmitted copy of common Valine allele of the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene with susceptibility to ADHD. *Mol Psychiatry* 10:939–943.
 35. Xu X, Mill J, Zhou K, Brookes K, Chen CK, Asherson P (2007): Family-based association study between brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder in UK and Taiwanese samples. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144:83–86.
 36. Syed Z, Dudbridge F, Kent L (2007): An investigation of the neurotrophic factor genes GDNF, NGF, and NT3 in susceptibility to ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144:375–337.
 37. Friedel S, Horro FF, Wermter AK, Geller F, Dempfle A, Reichwald K, *et al.* (2005): Mutation screen of the brain derived neurotrophic factor gene (BDNF): Identification of several genetic variants and association studies in patients with obesity, eating disorders, and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 132:96–99.
 38. Schimmelmann BG, Friedel S, Dempfle A, Warnke A, Lesch KP, Walitza S, *et al.* (2007): No evidence for preferential transmission of common valine allele of the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) in ADHD. *J Neural Transm* 114:523–526.
 39. Kim JW, Waldman ID, Faraone SV, Biederman J, Doyle AE, Purcell S, *et al.* (2007): Investigation of parent-of-origin effects in ADHD candidate genes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144:776–780.
 40. Gray J, Yeo GS, Cox JJ, Morton J, Adlam AL, Keogh JM, *et al.* (2006): Hyperphagia, severe obesity, impaired cognitive function, and hyperactivity associated with functional loss of one copy of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Diabetes* 55:3366–3371.
 41. Yeo GS, Connie Hung CC, Rochford J, Keogh J, Gray J, Sivaramakrishnan S, *et al.* (2004): A de novo mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay. *Nat Neurosci* 7:1187–1189.
 42. Epstein J, Johnson D, Conners K (1999): *Conners Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV*. North Tonawanda, New York: Multi-Health Systems.
 43. Conners CK (1985): The computerized continuous performance test. *Psychopharmacol Bull* 21:891–892.
 44. DuPaul G, Power T, Anastopoulos A, Reid R (1998): *ADHD Rating Scales, IV: Checklists, Norms, and Clinical Interpretation*. New York: Guilford Press.
 45. Hugh FJ (2002): *Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adults: A Guide*. Madison, Wisconsin: Rockston Ink: The Progressive Press, 52–54.
 46. Ward MF, Wender PH, Reimherr FW (1993): The Wender Utah Rating Scale: An aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 150:885–890.
 47. Ribasés M, Ramos-Quiroga JA, Hervas A, Bosch R, Bielsa A, Gastaminza X, *et al.* (in press): Exploration of 19 serotonergic candidate genes in adults and children with attention-deficit/hyperactivity disorder identifies association for 5HT2A, DDC and MAOB. *Mol Psychiatry*.
 48. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF (1988): A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 16:1215.
 49. Thorisson GA, Smith AV, Krishnan L, Stein LD (2005): The International HapMap Project Web site. *Genome Res* 15:1592–1593.
 50. Carlson CS, Eberle MA, Rieder MJ, Yi Q, Kruglyak L, Nickerson DA (2004): Selecting a maximally informative set of single-nucleotide polymorphisms for association analyses using linkage disequilibrium. *Am J Hum Genet* 74:106–120.
 51. Sanchez JJ, Phillips C, Borsting C, Balogh K, Bogus M, Fondevila M, *et al.* (2006): A multiplex assay with 52 single nucleotide polymorphisms for human identification. *Electrophoresis* 27:1713–1724.
 52. Tobler AR, Short S, Andersen MR, Paner TM, Briggs JC, Lambert SM, *et al.* (2005): The SNPlex genotyping system: A flexible and scalable platform for SNP genotyping. *J Biomol Tech* 16:398–406.
 53. Purcell S, Cherny SS, Sham PC (2003): Genetic Power Calculator: Design of linkage and association genetic mapping studies of complex traits. *Bioinformatics* 19:149–150.
 54. Pritchard JK, Stephens M, Donnelly P (2000): Inference of population structure using multilocus genotype data. *Genetics* 155:945–959.
 55. Falush D, Stephens M, Pritchard JK (2003): Inference of population structure using multilocus genotype data: Linked loci and correlated allele frequencies. *Genetics* 164:1567–1587.
 56. Goudet J (1995): FSTAT (version 1.2): A computer program to calculate F-statistics. *J Hered* 86:485–486.
 57. Weir BS, Cockerham CC (1984): Estimating F-statistics for the analysis of population structure. *Evolution* 38:1358–1370.
 58. Pritchard JK, Rosenberg NA (1999): Use of unlinked genetic markers to detect population stratification in association studies. *Am J Hum Genet* 65:220–228.
 59. Gonzalez JR, Armengol L, Sole X, Guino E, Mercader JM, Estivill X, *et al.* (2007): SNPAssoc: An R package to perform whole genome association studies. *Bioinformatics* 23:644–645.
 60. Storey JD (2002): A direct approach to false discovery rates. *Journal of the Royal Statistical Society Series B* 64:479–498.
 61. Dudbridge F (2003): Pedigree disequilibrium tests for multilocus haplotypes. *Genet Epidemiol* 25:115–121.
 62. Fallin D, Schork NJ (2000): Accuracy of haplotype frequency estimation for biallelic loci, via the expectation-maximization algorithm for unphased diploid genotype data. *Am J Hum Genet* 67:947–959.
 63. Stephens M, Smith NJ, Donnelly P (2001): A new statistical method for haplotype reconstruction from population data. *Am J Hum Genet* 68: 978–989.
 64. Biederman J, Faraone S, Milberger S, Curtis S, Chen L, Marris A, *et al.* (1996): Predictors of persistence and remission of ADHD into adolescence: Results from a four-year prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35:343–351.
 65. Faraone S, Biederman J, Monuteaux MC (2002): Further evidence for the diagnostic continuity between child and adolescent ADHD. *J Atten Disord* 6:5–13.
 66. Faraone SV, Biederman J (1998): Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 44:951–958.
 67. Ip NY, Li YP, van de Stadt I, Panayotatos N, Alderson RF, Lindsay RM (1991): Ciliary neurotrophic factor enhances neuronal survival in embryonic rat hippocampal cultures. *J Neurosci* 11:3124–3134.
 68. Plessen KJ, Bansal R, Zhu H, Whiteman R, Amat J, Quackenbush GA, *et al.* (2006): Hippocampus and amygdala morphology in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 63:795–807.
 69. Rudge JS, Eaton MJ, Mather P, Lindsay RM, Whitemore SR (1996): CNTF induces raphe neuronal precursors to switch from a serotonergic to a cholinergic phenotype in vitro. *Mol Cell Neurosci* 7:204–221.
 70. Quist JF, Kennedy JL (2001): Genetics of childhood disorders: XXIII. ADHD, Part 7: The serotonin system. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40:253–256.
 71. Saadat S, Sendtner M, Rohrer H (1989): Ciliary neurotrophic factor induces cholinergic differentiation of rat sympathetic neurons in culture. *J Cell Biol* 108:1807–1816.
 72. Rowe DL, Hermens DF (2006): Attention-deficit/hyperactivity disorder: Neurophysiology, information processing, arousal and drug development. *Expert Rev Neurother* 6:1721–1734.
 73. Potter AS, Newhouse PA, Bucci DJ (2006): Central nicotinic cholinergic systems: A role in the cognitive dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder? *Behav Brain Res* 175:201–211.
 74. Price TS, Simonoff E, Asherson P, Curran S, Kuntsi J, Waldman I, *et al.* (2005): Continuity and change in preschool ADHD symptoms: Longitudinal genetic analysis with contrast effects. *Behav Genet* 35:121–132.
 75. Kuntsi J, Rijdsdijk F, Ronald A, Asherson P, Plomin R (2005): Genetic influences on the stability of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms from early to middle childhood. *Biol Psychiatry* 57:647–654.
 76. Rietveld MJ, Hudziak JJ, Bartels M, van Beijsterveldt CE, Boomsma DI (2004): Heritability of attention problems in children: longitudinal results from a study of twins, age 3 to 12. *J Child Psychol Psychiatry* 45:577–588.
 77. Webster MJ, Herman MM, Kleinman JE, Shannon Weickert C (2006): BDNF and trkB mRNA expression in the hippocampus and temporal cortex during the human lifespan. *Gene Expr Patterns* 6:941–951.
 78. Rage F, Silhol M, Biname F, Arancibia S, Tapia-Arancibia L (2007): Effect of aging on the expression of BDNF and TrkB isoforms in rat pituitary. *Neurobiol Aging* 28:1088–1098.
 79. Silhol M, Bonnichon V, Rage F, Tapia-Arancibia L (2005): Age-related changes in brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase recep-

- tor isoforms in the hippocampus and hypothalamus in male rats. *Neuroscience* 132:613–624.
80. Ohira K, Shimizu K, Hayashi M (1999): Change of expression of full-length and truncated TrkB in the developing monkey central nervous system. *Brain Res Dev Brain Res* 112:21–29.
 81. Romanczyk TB, Weickert CS, Webster MJ, Herman MM, Akil M, Kleinman JE (2002): Alterations in trkB mRNA in the human prefrontal cortex throughout the lifespan. *Eur J Neurosci* 15:269–280.
 82. Beltaifa S, Webster MJ, Ligons DL, Fatula RJ, Herman MM, Kleinman JE, *et al.* (2005): Discordant changes in cortical TrkC mRNA and protein during the human lifespan. *Eur J Neurosci* 21:2433–2444.
 83. Li J, Kang C, Zhang H, Wang Y, Zhou R, Wang B, *et al.* (2007): Monoamine oxidase A gene polymorphism predicts adolescent outcome of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144:430–433.
 84. Kimchi-Sarfaty C, Oh JM, Kim IW, Sauna ZE, Calcagno AM, Ambudkar SV, *et al.* (2007): A “silent” polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity. *Science* 315:525–528.
 85. Eide FF, Vining ER, Eide BL, Zang K, Wang XY, Reichardt LF (1996): Naturally occurring truncated trkB receptors have dominant inhibitory effects on brain-derived neurotrophic factor signaling. *J Neurosci* 16:3123–3129.
 86. Laneve P, Di Marcotullio L, Gioia U, Fiori ME, Ferretti E, Gulino A, *et al.* (2007): The interplay between microRNAs and the neurotrophin receptor tropomyosin-related kinase C controls proliferation of human neuroblastoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:7957–7962.
 87. Hawi Z, Segurado R, Conroy J, Sheehan K, Lowe N, Kirley A, *et al.* (2005): Preferential transmission of paternal alleles at risk genes in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Hum Genet* 77:958–965.

RAMOS-QUIROGA, J.A.; DAIGRE, C.; VALERO, S.; BOSCH, R.; GÓMEZ-BARROS, N.; NOGUEIRA, M.; PALOMAR, G.; RONCERO, C.; CASAS, M. Validación al español de la escala de cribado del trastorno por déficit de atención/hiperactividad en adultos (ASRS v.1.1): una nueva estrategia de puntuación. Rev Neurol. 48:449-452, 2009.

Validación al español de la escala de cribado del trastorno por déficit de atención/hiperactividad en adultos (ASRS v. 1.1): una nueva estrategia de puntuación

J.A. Ramos-Quiroga^{a,c}, C. Daigre^{a,c}, S. Valero^{a,c}, R. Bosch^{a,c},
N. Gómez-Barros^a, M. Nogueira^{a,c}, G. Palomar^a, C. Roncero^{b,c}, M. Casas^{a,c}

VALIDACIÓN AL ESPAÑOL DE LA ESCALA DE CRIBADO DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD EN ADULTOS (ASRS v. 1.1): UNA NUEVA ESTRATEGIA DE PUNTUACIÓN

Resumen. Introducción. El trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) es un trastorno neuropsiquiátrico frecuente en la edad adulta. Su diagnóstico supone un proceso complejo en el que la aplicación de un instrumento de cribado puede ser de gran utilidad. Objetivo. Analizar la validez del cuestionario autoinformado de cribado del TDAH en adultos ASRS v. 1.1 de seis ítems, en un contexto clínico ambulatorio. Sujetos y métodos. Se realizó un estudio de casos y controles en el cual participaron 90 pacientes con TDAH y 90 controles sin él. Fueron seleccionados en las consultas ambulatorias hospitalarias de un programa especializado de adultos con TDAH. El diagnóstico clínico del trastorno fue realizado mediante la entrevista semiestructurada CAADID. Se analizó la exactitud de la prueba para diferentes formas de puntuación y puntos de corte. Resultados. Se encuentran óptimas características psicométricas considerando los ítems del ASRS v. 1.1 de manera cuantitativa, con un rango de puntuación entre 0 y 24, estableciendo como punto de corte 12 puntos. Se observaron una sensibilidad del 96,7%, una especificidad del 91,1%, un valor predictivo positivo del 91,6%, un valor predictivo negativo del 96,5%, un índice kappa de 0,78 y un área bajo la curva de 0,94 (odds ratio = 297,3; intervalo de confianza del 95% = 76,2-1.159). Conclusión. El ASRS es un instrumento válido y útil para la detección de pacientes adultos con TDAH en el contexto clínico ambulatorio. [REV NEUROL 2009; 48: 449-52]

Palabras clave. Adultos. ASRS. Cribado. Diagnóstico. Trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH).

INTRODUCCIÓN

El trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) es la afección neuropsiquiátrica de inicio en la infancia más frecuente. En más del 50% de los casos continúa durante la edad adulta [1,2]. Durante los últimos años se han incrementado los trabajos centrados en el TDAH en adultos [3]. Los estudios epidemiológicos realizados en población general adulta han referido una prevalencia del TDAH cercana al 4% [4-6]. Las repercusiones de este trastorno se presentan en diferentes ámbitos, entre los que se incluyen los aspectos social, parental, conyugal, académico, laboral, de siniestralidad en la conducción de vehículos, de criminalidad y de calidad de vida [7-9]. Todos estos factores llevan a que el TDAH genere un elevado coste económico y sanitario [10,11].

A pesar de este alto coste que genera en adultos y de que se dispone de tratamientos eficaces, todavía se trata de un trastorno infradiagnosticado y escasamente tratado [12,13]. Los resultados del *National Comorbidity Survey Replication* indican que se tratan sólo un 11% de los adultos con TDAH [6]. Se sabe que sólo el 25% de los adultos que consultan por TDAH han sido diagnosticados en la infancia o en la adolescencia [14].

Algunos adultos con TDAH consultan por primera vez tras el diagnóstico de un hijo suyo con dificultades de atención y/o hiperactividad [15]. Teniendo en cuenta la gran relación con la herencia que presenta el TDAH [16], los profesionales de los servicios de atención infantil y juvenil deberían considerar la evaluación del trastorno en los progenitores como parte del tratamiento integral [17,18]. Además de las repercusiones en el adulto, la presencia de un TDAH en los padres puede hacer que empeore la evolución de los síntomas del niño, ya que, al asociarse con una dinámica familiar más disfuncional, los padres experimentan un mayor estrés, cuentan con menores habilidades para aplicar pautas educativas eficaces y se logran mejoras limitadas en los programas de entrenamiento para padres, en comparación con los que no presentan este trastorno [19-21].

Evaluar el TDAH en adultos es un proceso complejo en el que se requiere realizar un diagnóstico retrospectivo de los síntomas en la infancia, utilizar criterios que no están diseñados especialmente para adultos e incluir un diagnóstico diferencial porque algunos síntomas del TDAH son los mismos que los de otros trastornos [22-24]. Debido a estas dificultades, un instrumento de cribado válido puede ser de gran utilidad para los profesionales en su práctica diaria.

El cuestionario autoinformado de cribado de seis preguntas ASRS v. 1.1 (disponible en: <http://www.hcp.med.harvard.edu/ncs/asrs.php>) fue desarrollado conjuntamente por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el grupo de Kessler en 2005 [25]. Se ha traducido a diferentes idiomas y se ha utilizado en estudios epidemiológicos (Tabla I) [26]. El ASRS v. 1.1 se basa en los criterios diagnósticos del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-IV-TR) de la Asociación Americana de Psiquiatría; los cuatro primeros ítems evalúan síntomas de falta de atención y los dos últimos, síntomas de hi-

Aceptado tras revisión externa: 05.12.08.

^a Programa Integral del Déficit de Atención en Adultos. Servicio de Psiquiatría. ^b CAS Vall d'Hebron. Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitari Vall d'Hebron. ^c Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal. Facultad de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona, España.

Correspondencia: Dr. Josep Antoni Ramos-Quiroga. Programa Integral del Déficit de Atención en Adultos. Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Pg. Vall d'Hebron, 119-129. E-08035 Barcelona. Fax: +34 934 894 587. E-mail: jaramos@vhebron.net

© 2009, REVISTA DE NEUROLOGÍA

peractividad. Ofrece cinco opciones de respuesta por ítem, que son ‘nunca’, ‘rara vez’, ‘a veces’, ‘a menudo’ y ‘muy a menudo’. Se trata de un instrumento sencillo y rápido de contestar. La puntuación propuesta originalmente por los autores de la escala se realiza de manera dicotómica, y se considera un resultado positivo para TDAH cuando el sujeto marca en cuatro o más casillas dentro de la zona sombreada. Las propiedades psicométricas encontradas en la versión estadounidense, realizada con una muestra representativa de la población general, fueron óptimas. Recientemente, el mismo equipo que desarrolló el cuestionario ha publicado otro análisis de su validez, en el que confirma su utilidad para distinguir entre casos reales y falsos. En este último trabajo, proponen como mejor estrategia de puntuación la suma de los ítems en un rango de 0 a 24 [26].

En nuestro medio, se cuenta con un análisis de las propiedades psicométricas del ASRS v. 1.1 en población drogodependiente, y se ha llegado a la conclusión de que se trata de un cuestionario eficaz para esta población [27,28], pero no existen datos respecto la validez del cuestionario en la población adulta española que consulta por síntomas de TDAH. En la actualidad, no se dispone de otros cuestionarios de cribado rápido para el TDAH en adultos validados en español.

Teniendo en cuenta los datos expuestos, el objetivo de este estudio es examinar la validez del cuestionario ASRS v. 1.1 aprobado por la OMS para su uso en español en un contexto clínico ambulatorio e identificar la mejor estrategia de puntuación.

SUJETOS Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de casos y controles en el que participaron un total de 180 sujetos, seleccionados en las consultas ambulatorias del Programa de Adultos con TDAH del Hospital Universitari Vall d’Hebron (HUVH) de Barcelona. Los sujetos fueron remitidos al programa desde centros de atención primaria, consultas de neuropsiquiatría infantil o centros de salud mental de Barcelona ante la sospecha diagnóstica de un TDAH. El estudio fue aprobado por el Comité Ético del HUVH y todos los sujetos firmaron el consentimiento informado correspondiente.

Instrumentos y procedimiento

Se administró a todos los sujetos el protocolo de evaluación del Programa de Adultos con TDAH del hospital [29]. En la primera visita, un psiquiatra con experiencia (JARQ, NGB, GP) empleó la *Conners Adult ADHD Diagnostic Interview* del DSM-IV [30] para la evaluación del TDAH en la edad adulta y en la infancia. La versión española de esta entrevista ha sido validada y se ha demostrado que posee unas óptimas características psicométricas [31]. En las dos siguientes visitas, un psicólogo experimentado (CD, RB, MN) realizó el diagnóstico diferencial con otros trastornos psiquiátricos empleando las *Structured Clinical Interviews I y II* para DSM-IV (SCID-I y SCID-II) [32,33]. Durante esta visita, los sujetos cumplieron la escala ASRS v. 1.1. Con estas tres visitas se formó un grupo de 90 sujetos con TDAH (DSM-IV) y otro de 90 controles sin dicho trastorno.

Respecto a la ASRS v. 1.1, se emplearon dos estrategias para valorar los resultados de las puntuaciones obtenidas. Mediante la dicotomización de los ítems, se tomó el punto de corte de cuatro de ellos propuesto por los autores de la versión original de la escala. La segunda estrategia consistió en considerar la puntuación total de los ítems tomándolos de forma cuantitativa (‘nunca’ = 0, ‘rara vez’ = 1, ‘a veces’ = 2, ‘a menudo’ = 3 y ‘muy a menudo’ = 4).

En cuanto al análisis estadístico, en primer lugar se realizó un estudio descriptivo de las variables estudiadas y se utilizó la prueba de χ^2 para efectuar el análisis comparativo. Posteriormente, para cada una de las dos estrategias de decisión y para cada punto de corte, se llevaron a cabo las mismas estrategias de examen. Se trata de un conjunto de análisis de regresión logística que permite la valoración de la bondad de ajuste de cada modelo en términos de sensibilidad (probabilidad de que un sujeto con TDAH reciba en la prueba una valoración positiva), especificidad (probabilidad de que un

Tabla I. Cuestionario autoinformado de cribado del adulto (ASRS v. 1.1) de la entrevista diagnóstica internacional compuesta de la OMS.

	Nunca	Rara vez	A veces	A menudo	Muy a menudo
Marque la casilla que mejor describe la manera en que se ha sentido y comportado en los últimos 6 meses. Por favor, entregue el cuestionario completado a su médico durante su próxima visita para discutir los resultados.					
¿Con qué frecuencia tiene usted dificultad para acabar los detalles finales de un proyecto, una vez que ha terminado con las partes difíciles?					
¿Con qué frecuencia tiene usted dificultad para ordenar las cosas cuando está realizando una tarea que requiere organización?					
¿Con qué frecuencia tiene usted problemas para recordar citas u obligaciones?					
Cuando tiene que realizar una tarea que requiere pensar mucho, ¿con qué frecuencia evita o retrasa empezarla?					
¿Con qué frecuencia mueve continuamente o retuerce las manos o los pies cuando tiene que permanecer sentado por mucho tiempo?					
¿Con qué frecuencia se siente demasiado activo e impulsado a hacer cosas, como si lo empujase un motor?					

sujeto sin TDAH reciba en la prueba una valoración negativa), valor predictivo positivo (VPP, probabilidad de que un sujeto que haya recibido una valoración positiva sea realmente un sujeto con TDAH) y valor predictivo negativo (VPN, probabilidad de que un sujeto que haya recibido una valoración negativa sean realmente un sujeto sin TDAH). De forma complementaria se han calculado los respectivos índices κ de acuerdo con el grupo de pertenencia estimado y el real, así como el área bajo la curva (donde un valor de uno indica máxima concordancia entre el diagnóstico pronosticado y el observado).

RESULTADOS

La edad promedio de la muestra se sitúa en 31,66 ± 10,09 años y el 57,8% de los integrantes son hombres. Estas dos variables resultan estadísticamente comparables entre las dos muestras de participantes. El nivel de estudios, no obstante, no se distribuye de forma homogénea ($\chi^2 = 42,39; p = 0,0005$). Si bien en el caso de los pacientes estudiados, el 56,7% ha finalizado los estudios primarios, el 34,4% los secundarios y el restante 8,9% tiene estudios superiores, en el caso de los participantes que actuaron como controles, el 12,5% tiene estudios primarios, el 45,5%, secundarios y el 42%, superiores.

El primer análisis se ha realizado sobre la estrategia de dicotomización de los ítems y tomado como punto de corte cuatro puntos, criterio que concuerda con la propuesta de los autores de la versión original del ASRS v. 1.1. El análisis de regresión logística obtenido indica que el modelo resultante es significativo ($\chi^2 = 129,36; p = 0,0005$). Cuando un sujeto acumula un total de cuatro ítems positivos dicotomizados o más, la probabilidad de pertenecer al grupo de pacientes se multiplica por 99 (*odds ratio*, OR = 99,44; intervalo de confianza del 95%, IC 95% = 31,8-310,6). La sensibilidad del modelo se incrementa a un 82,2%, su especificidad a un 95,6%, el VPP al 94,8% y el VPN al 84,3%. El nivel de acuerdo entre el diagnóstico pronosticado y el diagnóstico observado genera un índice κ de 0,78. El área bajo la curva asciende a 0,89.

Para explorar otros potenciales puntos de corte se dispone de la tabla II. En ella se analiza, también, el comportamiento de los puntos de corte alternativos a uno de cuatro unidades. De todos ellos, sólo parece competir con el punto de corte cuatro el correspondiente a tres unidades. Como puede observarse, este criterio presenta un resultado muy satisfactorio en términos de sensibilidad, aunque su especificidad es manifiestamente menos satisfactoria.

Cuando la estrategia utilizada es considerar la puntuación total de los ítems de manera cuantitativa, los resultados para diversos puntos de corte

Tabla II. Bondad de ajuste según punto de corte. Criterio ítems dicotomizados.

Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	κ	ABC
2	100	66,7	0,75	100	0,67	0,83
3	96,7	82,2	84,5	96,1	0,79	0,89
4	82,2	95,6	94,8	84,3	0,78	0,89
5	60	97,8	96,4	70,9	0,58	0,78

En cursiva se indica el punto de corte propuesto en la versión de la OMS. VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; ABC: área bajo la curva.

Tabla III. Bondad de ajuste según punto de corte. Criterio ítems sumados.

Puntuación total	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	κ	ABC
11	100	85,6	87,6	1	0,86	0,93
12	96,7	91,1	91,6	96,5	0,88	0,94
13	88,9	92,2	91,9	89,2	0,81	0,91
14	82,2	95,6	94,9	84,3	0,78	0,89

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; ABC: área bajo la curva.

son los que se exponen en la tabla III. En este caso, el modelo con mayor capacidad de discriminación es el que se basa en la estrategia que toma 12 o más puntos como criterio de referencia. Se observa que no hay otro punto de corte que compita en capacidad discriminante con este criterio. Tomando este valor, un sujeto que obtenga una puntuación de, como mínimo, 12 unidades, tiene una probabilidad de 297,3 (OR = 297,3; IC 95% = 76,2-1.159) veces superior de pertenecer al grupo de sujetos afectados de TDAH.

De la comparación de las tablas II y III puede inferirse que la estrategia que consiste en sumar las puntuaciones de los ítems proporciona un rendimiento matemático superior a la estrategia caracterizada por registrar los ítems de forma dicotómica, al considerar 12 como punto de corte.

DISCUSIÓN

El cuestionario ASRS v. 1.1, aprobado por la OMS para su uso en español, presenta unas características psicométricas adecuadas, que justifican su empleo como herramienta para detectar casos de pacientes adultos afectados de TDAH en el contexto clínico ambulatorio. El cuestionario optimiza su rendimiento al puntuar en un rango comprendido entre 0 y 24, y considerar como punto de corte un total de 12 unidades.

Los resultados obtenidos en este estudio sobre la exactitud del cuestionario ASRS v. 1.1 concuerdan con los publicados por sus autores. En los dos estudios de validación de Kessler et al de los años 2005 y 2007 [25,26] se avala su utilización como instrumento de cribado en la población general. Los presentes resultados indican que, en población clínica, el ASRS v. 1.1 también posee características psicométricas que le otorgan validez de criterio, al distinguir de forma adecuada entre quienes presentan TDAH y quienes no presentan dicho trastorno. En esta misma línea, se ha hallado que este instrumento ofrece una adecuada validez convergente, si se toman como referencias los resultados de la entrevista CAADID ($\kappa = 0,78$), de la que se han comunicado excelentes propiedades diagnósticas [31].

Como se observa en las tablas II y III, en la población clínica el ASRS v. 1.1 presenta mejores características psicométricas

si se puntúa en un rango comprendido entre 0 y 24. Estos resultados, en gran medida, coinciden con el último trabajo de validación de la escala realizado en la población general, en el que también se recomienda que se sumen las puntuaciones [26]. Sin embargo, se ha hallado que la globalidad de la exactitud diagnóstica en la presente muestra es levemente superior (área bajo la curva de 0,94 frente a 0,90). Asimismo, se ha observado una diferencia respecto al punto de corte que optimiza los resultados. Como ya se ha mencionado, en la población estudiada, 12 es el valor con un comportamiento más adecuado, mientras que en el último trabajo llevado a cabo en población general se describe que 14 puntos o más son indicativos de TDAH. Esta diferencia puede explicarse porque las muestras corresponden a poblaciones con características clínicas diferentes.

Los resultados indican que el ASRS v. 1.1 constituye un instrumento dotado de gran eficiencia, por la reducida carga que implica para el paciente, al responderse en menos de dos minutos y por la facilidad de aplicación e interpretación para el médico. Debe destacarse que el diagnóstico de TDAH se realiza clínicamente y que el ASRS sólo supone una ayuda en el proceso de detección de casos. El clínico debe valorar la sintomatología de falta de atención/hiperactividad y, a la vez, evaluar los criterios descritos en el DSM-IV que no se encuentran incluidos en la ASRS, como son la edad de inicio y la generalización de los síntomas, así como que la sintomatología represente un deterioro clínicamente significativo para el paciente.

Como se ha mencionado en la introducción, numerosos padres de niños con TDAH también se encuentran afectados por este trastorno, y se ha estimado su heredabilidad en 0,76 [34]. Por esta razón, los profesionales que evalúan y tratan el TDAH infantil deberían considerar la evaluación de los padres como parte del tratamiento integral, ya que una buena evolución del TDAH en el adulto podría favorecer el logro de los objetivos terapéuticos en los niños [20,21]. El hecho de contar con una herramienta eficaz como el ASRS hace que dicha evaluación se encuentre aún más justificada.

En otro estudio previo, los autores del presente trabajo han evaluado la validez del cuestionario en pacientes con drogodependencias, y se han observado unas buenas propiedades psicométricas. La investigación futura de este instrumento debe encaminarse hacia el estudio de su comportamiento ante la existencia de trastornos mentales diferentes del TDAH, para determinar de esta forma el grado de especificidad transversal entre enfermedades psiquiátricas. Atendiendo a la naturaleza de los ítems de la ASRS es probable que otras enfermedades psiquiátricas puedan suponer la acumulación de puntos en la escala, lo que podría generar posibles falsos positivos de TDAH, como se ha visto que sucede en pacientes tratados por drogodependencia [29]. Sólo estudios comparativos entre distintos trastornos con síntomas clínicamente próximos o comunes a los del TDAH permitirán dilucidar la precisión de este instrumento. Una vez logrado este objetivo sería posible el uso del ASRS más allá del contexto estrictamente clínico, y podría emplearse en investigación epidemiológica con las adecuadas garantías psicométricas.

BIBLIOGRAFÍA

- Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005; 366: 237-48.
- Rasmussen P, Gillberg C. Natural outcome of ADHD with developmental coordination disorder at age 22 years: a controlled, longitudinal, community-based study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 1424-31.
- Kooij JJS, Boonstra AM, Swinkels SHN, Bekker EM, De Noord I, Buitelaar JK. Reliability, validity, and utility of instruments for self-report and informant report concerning symptoms of ADHD in adult patients. *J Atten Disord* 2008; 11: 445-58.
- Faraone SV, Biederman J. What is the prevalence of adult ADHD? Results of a population screen of 966 adults. *J Atten Disord* 2005; 9: 384-91.
- Kooij JJS, Buitelaar JK, Van den Oord EJ, Furer JW, Rijnders CAT, Hodiament PPG. Internal and external validity of attention-deficit hyperactivity disorder in a population-based sample of adults. *Psychol Med* 2005; 35: 817-27.
- Kessler RC, Adler L, Ames M, Barkley RA, Birnbaum H, Greenberg P, et al. The prevalence and effects of adult attention deficit/hyperactivity disorder on work performance in a nationally representative sample of workers. *J Occup Environ Med* 2005; 47: 565-72.
- Ramos-Quiroga JA, Bosch-Munsó R, Castells-Cervelló X, Nogueira-Morais M, García-Giménez E, Casas-Brugué M. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad en adultos: caracterización clínica y terapéutica. *Rev Neurol* 2006; 42: 600-6.
- Weiss M, Murray C. Assessment and management of attention-deficit hyperactivity disorder in adults. *CMAJ* 2003; 168: 715-22.
- Goksøyr PK, Nøttestad JA. The burden of untreated ADHD among adults: the role of stimulant medication. *Addict Behav* 2008; 33: 342-6.
- Bernfort L, Nordfeldt S, Persson J. ADHD from a socio-economic perspective. *Acta Paediatr* 2008; 97: 239-45.
- Kessler RC, Lane M, Stang PE, Van Brunt DL. The prevalence and workplace costs of adult attention deficit hyperactivity disorder in a large manufacturing firm. *Psychol Med* 2009; 39: 137-47.
- Faraone SV, Spencer T, Aleari D, Pagano C, Biederman J. Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 24-9.
- Rostain AL, Ramsay JR. A combined treatment approach for adults with ADHD-results of an open study of 43 patients. *J Atten Disord* 2006; 10: 150-9.
- Faraone SV, Spencer TJ, Montano CB, Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: a survey of current practice in psychiatry and primary care. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1221-6.
- Harvey E, Danforth JS, McKee TE, Ulaszek WR, Friedman JL. Parenting of children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): the role of parental ADHD symptomatology. *J Atten Disord* 2003; 7: 31-42.
- Biederman J, Faraone SV, Keenan K, Benjamin J, Krifcher B, Moore C, et al. Further evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder: Patterns of comorbidity in probands and relatives in psychiatrically and pediatrically referred samples. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 728-38.
- Psychogiou L, Daley DM, Thompson MJ, Sonuga-Barke EJS. Do maternal attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms exacerbate or ameliorate the negative effect of child attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms on parenting? *Dev Psychopathol* 2008; 20: 121-37.
- McGough JJ, Smalley SL, McCracken JT, Yang M, Del'Homme M, Lynn DE, et al. Psychiatric comorbidity in adult attention deficit hyperactivity disorder: findings from multiplex families. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1621-7.
- Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC. Impact of exposure to parental attention deficit hyperactivity disorder on clinical features and dysfunction in the offspring. *Psychol Med* 2002; 32: 817-27.
- Cunningham CE. A family-centered approach to planning and measuring the outcome of interventions for children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Ambul Pediatr* 2007; 7: 60-72.
- Sonuga-Barke EJS, Daley D, Thompson M. Does maternal ADHD reduce the effectiveness of parent training for preschool children's ADHD? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41: 696-702.
- Asherson P. Clinical assessment and treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Expert Rev Neurother* 2005; 5: 525-39.
- Donnelly C, Reimherr F, Young J. Differential diagnosis and treatment of adult ADHD and neighboring disorders. *CNS Spectrums* 2006; 11: 1-14.
- Daivids E, Gastpar M. Attention deficit hyperactivity disorder and borderline personality disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 865-77.
- Kessler RC, Adler L, Ames M, Demler O, Faraone S, Hiripi E, et al. The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population. *Psychol Med* 2005; 35: 245-56.
- Kessler RC, Adler LA, Gruber MJ, Sarawate CA, Spencer T, Van Brunt DL. Validity of the World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) screener in a representative sample of health plan members. *Int J Methods Psychiatr Res* 2007; 16: 52-65.
- Pedrero-Pérez EJ, Puerta-García C. ASRS v.1.1., a tool for attention-deficit/hyperactivity disorder screening in adults treated for addictive behaviors: psychometric properties and estimated prevalence. *Adicciones* 2007; 19: 393-407.
- Daigre C, Ramos-Quiroga JA, Valero S, Bosch R, Roncero C, Gonzalvo B, et al. Cuestionario autoinformado de cribado de TDAH ASRS-v1.1 en adultos en tratamiento por trastornos por uso de sustancias. *Actas Esp Psiquiatr* 2009 [in press].
- Ribasés M, Hervás A, Ramos-Quiroga JA, Bosch R, Bielsa A, Gastaminza X, et al. Association study of 10 genes encoding neurotrophic factors and their receptors in adult and child attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 935-45.
- Epstien J, Johnson D, Conners CK. Conners Adult ADHS Diagnostic Interview for DSM IV. North Towanda, NY: Multi-Health Systems; 1999.
- Sáez-Francàs N, Bosch R, Ramos-Quiroga JA, Valero S, Nogueira M, Gómez N, et al. Validación de la versión española de la Conners Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV (CAADID) [póster]. Valencia: Congreso Nacional de Psiquiatría; noviembre de 2008.
- Spitzer R, Robert L, Gibbon M. SCID-I, versión clínica, entrevista clínica estructurada para los trastornos del eje I del DSM. Barcelona: Masson; 1996.
- First M, Gibbon M, Spitzer R. Entrevista clínica estructurada para los trastornos de personalidad del eje II del DSM-IV. Barcelona: Masson; 2003.
- Ramos-Quiroga JA, Ribasés-Haro M, Bosch-Munsó R, Cormand-Rifa B, Casas M. Avances genéticos en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2007; 44 (Supl 3) S51-2.

VALIDATION OF THE SPANISH VERSION OF THE ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER ADULT SCREENING SCALE (ASRS v. 1.1): A NOVEL SCORING STRATEGY

Summary. Introduction. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a common neuropsychiatric disorder in the adulthood. It's diagnosis is a complex process in which a screening tool can be useful. Aim. To analyze the six-question Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS v. 1.1) validity in an outpatient clinical context. Subjects and methods. We performed a case-control study, involving 90 patients with ADHD and 90 controls without ADHD. They were outpatient treated in a program for adults ADHD in a hospital. The clinical disorder diagnosis was measured by the Conners Adult ADHD Diagnostic Interview. We analyzed the test accuracy for different ways to score and cut-offs. Results. We found the best psychometric characteristics of ASRS v. 1.1 using a quantitative ranking between 0 and 24 points, setting as cut-off 12 points. We observed a sensitivity of 96.7%, specificity 91.1%, positive predictive value 91.6% negative predictive value 96.5%, kappa index 0.88 and area under the curve 0.94 (odds ratio = 297.3; 95% confidence interval = 76.2-1,159). Conclusion. The ASRS is a valid and useful tool for the adult ADHD screening in the clinical context. [REV NEUROL 2009; 48: 449-52]

Key words. Adults. ASRS. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Diagnosis. Screening.

RAMOS-QUIROGA, J.A.; BOSCH, R.; CASTELLS, X.; VALERO, S.; NOGUEIRA, M.; GÓMEZ, N.; YELMO, S.; FERRER, M.; MARTÍNEZ, Y.; CASAS, M. Effect of switching drug formulations from immediate-release to extended-release OROS methylphenidate: a chart review of Spanish adults with attention-deficit hyperactivity disorder. CNS Drugs 2008;22:603-61.

Effect of Switching Drug Formulations from Immediate-Release to Extended-Release OROS Methylphenidate

A Chart Review of Spanish Adults with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder

Josep Antoni Ramos-Quiroga,^{1,2} Rosa Bosch,¹ Xavier Castells,^{1,3} Sergi Valero,¹ Mariana Nogueira,¹ Nuria Gómez,¹ Silvia Yelmo,¹ Marc Ferrer,^{1,2} Yolanda Martínez¹ and Miguel Casas^{1,2}

- 1 Adult ADHD Program, Department of Psychiatry, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain
- 2 Department of Psychiatry and Legal Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain
- 3 Clinical Pharmacology Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

Abstract

Background: The potential advantages of osmotic-release oral system (OROS) methylphenidate (Concerta®) over immediate-release (IR) methylphenidate (Rubifen®) in adults with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), with respect to medication adherence, effectiveness and tolerability, are yet to be determined.

Objective: To compare the adherence, effectiveness and tolerability of OROS methylphenidate versus IR methylphenidate in adults with ADHD. It was hypothesized (after data collection) that adherence and effectiveness would be higher with OROS methylphenidate than with the IR formulation.

Study design: A chart review was carried out from April 2004 until April 2005.

Setting: Adult ADHD outpatient program in a general hospital in Spain.

Patients: Seventy adults with ADHD who met DSM-IV-TR criteria and who did not have any other current major psychiatric disorder.

Intervention: Patients were treated with IR methylphenidate three times daily for 3 months and then switched to OROS methylphenidate once daily.

Main outcome measure: Effectiveness was assessed by means of the ADHD rating scale-IV (ADHD-RS-IV) and the Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) scale at 3 months (coinciding with treatment switch) and at 6 months. The Simplified Medication Adherence Questionnaire (SMAQ) was used to assess treatment adherence, and was administered at both 3 and 6 months.

Results: Seventy adult ADHD patients (mean age \pm SD: 30 \pm 9.6 years; n = 48 men [68.6%]) were included in this study. The mean baseline ADHD-RS-IV score was 34.6 (SD = 10.9). The mean daily dose of IR methylphenidate was 52.1 mg

(SD = 13.8 mg) administered as three divided doses. After the treatment switch, the mean OROS methylphenidate daily dose was 57.9 mg (SD = 16.5 mg) administered once daily.

The switch from IR methylphenidate to OROS methylphenidate was associated with a statistically significant improvement in all items of the SMAQ questionnaire. OROS methylphenidate was more effective than IR methylphenidate ($p = 0.0005$) in reducing symptoms of ADHD. The percentage of responders was 28.6% with IR methylphenidate and 91.4% with the OROS formulation ($p = 0.0005$). OROS methylphenidate was preferred by 97% of patients. The most common adverse events for each formulation were dry mouth (30% IR methylphenidate) and mood instability (31% OROS methylphenidate). No patients stopped treatment with methylphenidate because of adverse events.

Conclusions: The switch from IR to OROS methylphenidate was associated with an improvement in both adherence and effectiveness. There were no differences between IR and OROS methylphenidate in terms of tolerability.

Background

Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a chronic, disabling condition that is most commonly diagnosed in childhood but continues on into adulthood for many patients affected in childhood.^[1] It has a worldwide prevalence rate of 8–12% in children^[2] and 1.2–7.3% in adults.^[3] The average prevalence rate in adults is 2–4%.^[2,4,5] In adults, ADHD impairs multiple aspects of functioning, such as interpersonal relationships, academic performance and occupational status.^[6] Furthermore, it increases the risk of motor vehicle accidents,^[7] comorbid substance abuse disorders^[8] and legal problems.^[6]

Stimulants are the gold-standard treatment of ADHD in children^[9-11] and have also proven effective for adults in controlled clinical trials.^[12-15] Methylphenidate is one of the most commonly prescribed and extensively researched pharmacological treatments of ADHD.^[16] However, methylphenidate has a short half-life and requires administration up to three times daily. This administration schedule often leads to limited treatment adherence, resulting in a reduction of stimulant effectiveness. The chronic nature of ADHD, together with the importance of the drug administration schedule, makes adherence a crucial issue for stimulant effectiveness in this

disorder. Non-adherence rates have been estimated to be between 20% and 65% in children with ADHD,^[17] but are unknown in adults. Adherence is inversely related to the number of tablets or capsules ingested daily, and can therefore be improved by reducing the frequency of dosage.^[18,19]

During the past several years, different once-daily drug formulations have become available. Among these new formulations, only the osmotic-release oral system (OROS) methylphenidate (Concerta®)¹ formulation has been introduced in Spain. In children and adolescents with ADHD, the OROS formulation has proven effective,^[20-22] has been shown to improve treatment adherence,^[22-24] and patients can be effectively and safely switched to this formulation from the immediate-release (IR) formulation.^[25]

Since the introduction of OROS methylphenidate to the market, many adults treated with the IR formulation were switched to the OROS formulation because it was expected to be at least as effective as the IR formulation but to also have the additional benefit of improving adherence because of its less frequent administration. However, no study has yet been conducted to assess whether this easier administration does improve adherence.

1 The use of trade names is for product identification purposes only and does not imply endorsement.

This study took advantage of the partially standardized clinical protocol (which was in force until April 2005) at the Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain, to investigate whether the switch from IR to OROS methylphenidate increased drug adherence, resulting in improved effectiveness and tolerability. Patient preference was also assessed.

Methods

Study Design

The Adult ADHD Program of the Psychiatry Department of Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain, follows a clinical protocol approved by the Institutional Review Board, and is updated as significant new assessment tools or treatments become available. This specific and partially standardized procedure made it possible to carry out a chart review for those patients who decided to change to OROS methylphenidate from the time it was introduced to the Spanish market in April 2004 until April 2005, when OROS methylphenidate became the first-line treatment for adults with ADHD in this program.

Patients

Charts were selected only if patients met the following inclusion criteria: DSM-IV diagnosis of ADHD; no other current major psychiatric disorders; no history of previous treatment for ADHD; and having switched from IR methylphenidate to OROS methylphenidate. Seventy patients fulfilled the inclusion criteria and were included in the analysis.

The diagnostic and baseline assessment protocol of the Adult ADHD Program is comprised of a psychiatric evaluation, structured diagnostic interviews and a neuropsychological battery of tests. The Conners Adult ADHD Diagnostic Interview for the DSM-IV^[26] and the Structured Clinical Interviews I and II for DSM-IV (SCID-I and SCID-II)^[27,28] were used to confirm the diagnoses of ADHD in adulthood. All patients were evaluated by an experienced psychiatrist (Drs Ramos-Quiroga, Gómez, Yelmo or

Ferrer) and one of three clinical psychologists (Drs Bosch, Nogueira or Martínez).

Treatment

The psychopharmacological treatment protocol of the Adult ADHD Program adapted international guidelines^[11] to suit the Spanish pharmaceutical market, and established methylphenidate as the drug of choice unless contraindicated. When the OROS methylphenidate formulation was introduced in Spain in 2004, the Adult ADHD Program developed the following two-step methylphenidate treatment. During the first 3 months of treatment, patients were treated with IR methylphenidate (Rubifen[®]) three times daily. IR methylphenidate was titrated over the first few days of treatment until a target dosage of 1.0 mg/kg/day was reached.^[29] In patients who did not tolerate this target dosage, the dosage was lowered to suit the patient. Once stabilized, patients were maintained at a fixed dosage. After 3 months, the patient could be switched to once-daily OROS methylphenidate (Concerta[®]) in order to simplify the administration schedule.

Because the IR methylphenidate formulation is available in 5, 10 and 20 mg doses, and OROS methylphenidate is only available in 18, 36 and 54 mg doses, the following conversion rule was applied: a 15 mg dose of IR methylphenidate was substituted with an 18 mg dose of OROS methylphenidate.^[30] However, the dose could be decreased if significant adverse effects were experienced after the switch from the IR formulation to the OROS formulation. These adjustments were based on clinical judgement. The commercially available methylphenidate formulations, manufactured by Janssen-Cilag (Concerta[®]) and Rubió Laboratories (Rubifen[®]), were financed by the Spanish health system.

Assessments

The follow-up assessment included an evaluation at 3 months after the optimal dose of medication had been established to ensure continuity of effectiveness and adherence. It included the ADHD Rating Scale-IV (ADHD-RS-IV),^[31] the Clinical Global

Impression-Improvement (CGI-I) scale^[32] and the Simplified Medication Adherence Questionnaire (SMAQ).^[33] The same follow-up assessment was performed at 6 months. The diagnostic reliability between raters was excellent; a κ of 1.0 was obtained for the ADHD-RS-IV and CGI-I, with a 95% CI of 0.8, 1.0.

The SMAQ is a physician-rated questionnaire comprising the following six items:

1. Do you ever forget to take your medicine?
2. Are you careless at times about taking your medicine?
3. Sometimes if you feel worse, do you stop taking your medicine?
4. Thinking about the last week, how many times have you not taken your medicine?
5. Did you not take any of your medicine over the past weekend?
6. Over the past 3 months, how many days have you not taken any medicine at all?

Item 6 was used to determine the proportion of noncompliant patients. Those patients who reported taking no methylphenidate tablets for ≥ 5 days, ≥ 10 days and ≥ 20 days over the past 3 months were defined as mildly, moderately and highly noncompliant, respectively.

Medication preference was assessed at 6 months. The study physician directly asked patients "In your opinion, which methylphenidate would you prefer to take from now on, IR methylphenidate or OROS methylphenidate?"

Treatment responders were defined as patients who showed a $\geq 30\%$ improvement in their ADHD-RS-IV score compared with baseline.

Statistical Analysis

Changes in both qualitative and quantitative variables from baseline were assessed at 3 and 6 months by means of the McNemar and Wilcoxon tests, respectively. A multiple regression analysis was used to assess the effects of the independent variables on effectiveness. Results are reported with a 95% confidence interval, and *p*-values were two-tailed. All statistical analyses were performed using SPSS v.14 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

Baseline data were collected on 48 male and 22 female patients. No patients withdrew from the study. Mean age was 30 years (SD = 9.6 years) and baseline weight was 71.4 kg (SD = 14.3 kg). The most common disorder subtype was ADHD combined type (65%), followed by predominantly inattentive type (29%) and predominantly hyperactive-impulsive type (6%). Mean baseline ADHD-RS-IV score was 34.6 (SD = 10.9). The mean daily dose of IR methylphenidate was 52.1 mg (SD = 13.8 mg) administered as three divided doses. After the treatment switch, the mean OROS methylphenidate daily dose was 57.9 mg (SD = 16.5 mg) administered once daily. The administered dose of methylphenidate was higher for the OROS formulation than for the IR formulation because the two formulations do not have equivalent dosages.

Medication Adherence

As shown in table I, the switch from IR to OROS methylphenidate was associated with an improvement in all items of the SMAQ questionnaire, indicating better adherence to the OROS formulation. Adherence to OROS was superior during working days as well as during the weekend. Moreover, the number of days no medicine was taken at all was 7-fold higher with IR methylphenidate than OROS methylphenidate. In addition, the proportion of mildly, moderately and highly noncompliant patients was 37.1%, 11.4% and 4.7%, respectively, while taking IR methylphenidate, and 2.9%, 0% and 0%, respectively, while receiving the OROS formulation. Thus, although the prescribed dose was only slightly higher with the OROS formulation, because patients were significantly more adherent to this formulation, the adherence was likely to account for more of the difference in the amount of drug taken than the difference in prescribed dose.

Effectiveness

Not surprisingly, while both methylphenidate formulations were found to be effective in the treatment of adults with ADHD, as assessed by either the

Table I. Comparison of medication adherence, effectiveness and satisfaction between immediate-release (IR) methylphenidate and osmotic-release oral system (OROS) methylphenidate in adult attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)

Outcome	IR methylphenidate (n = 70)	OROS methylphenidate (n = 70)	p-Value
Mean (SD) daily dose [mg]	52.1 (13.8)	57.9 (16.5)	0.0005
Adherence to treatment			
Patients reporting at least one missed dose (%) [SMAQ item 1]	91.4	22.9	0.0005
Patients reporting not taking medication at the scheduled time (%) [SMAQ item 2]	45.7	25.7	0.044
Patients reporting not taking medication when feeling worse (%) [SMAQ item 3]	17.1	2.9	0.002
Patients reporting at least one missed dose during the previous week (%) [SMAQ item 4]	88.6	20.0	0.0005
Patients reporting not taking any medicine over the previous weekend (%) [SMAQ item 5]	74.3	20.0	0.0005
Mean (SD) days no medicine was taken over the previous 3 months [SMAQ item 6]	4.66 (6.25)	0.66 (1.56)	0.0005
Noncompliance			
Mildly noncompliant ^a (%)	37.1	2.9	NA
Moderately noncompliant ^b (%)	11.4	0	
Highly noncompliant ^c (%)	4.7	0	
Effectiveness			
ADHD-RS-IV ^d [mean (SD)]	25.1 (9.1)	15.1 (7.2)	0.0005
CGI-I (patient rating) [mean (SD)]	2.83 (0.82)	1.57 (0.55)	0.0005
CGI-I (physician rating) [mean (SD)]	2.80 (0.83)	1.57 (0.55)	0.0005
Treatment responders (%) ^e	28.6	91.4	0.0005
Preference (%)^f	3	97	NA

a Patients reported taking no methylphenidate for ≥ 5 days in the previous 3 months.

b Patients reported taking no methylphenidate for ≥ 10 days in the previous 3 months.

c Patients reported taking no methylphenidate for ≥ 20 days in the previous 3 months.

d Baseline mean (SD) ADHD-RS-IV was 34.6 (10.9).

e Responders were those patients showing a $\geq 30\%$ improvement in their ADHD-RS-IV score compared with baseline.

f Patients preferring each formulation.

ADHD-RS-IV = ADHD Rating Scale-IV;^[31] **CGI-I** = Clinical Global Impression-Improvement scale;^[32] **NA** = not applicable; **SMAQ** = Simplified Medication Adherence Questionnaire.^[33]

ADHD-RS-IV or the CGI-I, the OROS formulation proved to be more effective than the IR formulation irrespective of the assessment instrument (see table I). Furthermore, nearly all patients (97%) preferred OROS methylphenidate. When controlled for in the multivariate analysis, the methylphenidate dose did not affect the differences found between treatment groups with regard to adherence, preference or effectiveness. Since patients receiving IR methylphenidate were primarily non-adherent (88.6% reported at least one missed dose during the previous week) and patients receiving OROS methylphenidate were mostly adherent (80.0% reported no

missed doses in the previous week), treatment effectiveness could not be adjusted for adherence.

Tolerability

Both formulations were well tolerated and no patients stopped methylphenidate due to adverse events. The most common adverse events with IR and OROS methylphenidate were headache (21% vs 26%), decreased appetite (24% vs 20%), tachycardia (13% vs 27%), abdominal complaints (18% vs 23%), dry mouth (30% vs 28%), mood instability (20% vs 31%) and insomnia (21% vs 18%). None of these differences were statistically significant.

Discussion

The switch from IR methylphenidate three times daily to OROS methylphenidate once daily in adults with ADHD was associated with an improvement in treatment adherence and was preferred by most patients. In addition, both methylphenidate formulations were effective for the treatment of adults with ADHD, although the OROS formulation was superior to the IR formulation. These findings raise the question of whether the superior adherence of OROS methylphenidate is due to its greater effectiveness, or whether its superior effectiveness is due to its better adherence.

The improved treatment adherence with OROS methylphenidate was shown by an improvement on all items of the SMAQ questionnaire. The mean number of days no medicine was taken over the past 3 months (SMAQ item 6) was 7-fold higher with IR methylphenidate (4.66) than with the OROS formulation (0.66). Frequency of dose and price are two factors that could explain the difference in adherence rates between the two methylphenidate formulations.^[19] Because of its once-daily dosage, the OROS formulation is simpler to take, which may partly explain its higher rate of adherence; however, it is more expensive than the IR formulation, which could also potentially affect adherence. Because the Spanish National Health System pays 60% of all pharmaceutical expenses, cost is a variable that likely has relatively limited impact on patient adherence in Spain, relative to that in countries that have a health system policy in which patients must pay for a considerable amount of their medication expenses.

Our findings relating to higher adherence, effectiveness and satisfaction with the OROS formulation were similar to those previously reported in children.^[22] The greater effectiveness of the OROS formulation compared with the IR formulation is likely explained by its higher adherence (80% of patients taking OROS methylphenidate and 11.4% of patients taking IR methylphenidate reported no missed doses in the previous week). It was not possible to conduct an analysis of formulation effectiveness adjusted for adherence to determine whether the greater effectiveness of the OROS formula-

tion was due to greater adherence or to a better pharmacokinetic profile because these two factors are interdependent. Another possible explanation for the difference in effectiveness could have been the difference in dosages between the two formulations; however, this was not the case, as can be seen from the multivariate analysis. Finally, the superior effectiveness of the OROS formulation could also be explained by a time effect, because the IR formulation was always administered prior to the OROS formulation; however, this seems unlikely because of the relatively brief period of time required to achieve a therapeutic effect with methylphenidate.

It is striking to note that, in our study, the percentage of responders was 28.6% for IR methylphenidate and 91.4% for the OROS formulation, in contrast to the 75–80% of responders previously reported in several controlled clinical trials for both IR and OROS methylphenidate.^[13,14,34] Moreover, although no direct, head-to-head comparisons between IR and OROS methylphenidate exist, one study combining data from two placebo-controlled trials with OROS and IR methylphenidate found no difference in efficacy between these two formulations.^[35] However, Biederman et al.^[35] found no difference in adherence to treatment. In our study, adherence was notably higher with OROS methylphenidate and, consequently, efficacy was also higher. One explanation could be that, in controlled clinical trials, adherence is a requirement and is comprehensively monitored, and noncompliant patients are frequently withdrawn from the study. This results in high adherence and efficacy, but low external validity because, in real clinical settings, as in this naturalistic study, although patients are advised to follow the recommendations of the physician, they are not withdrawn from medical assistance if they are noncompliant. As in the controlled clinical trials, our study showed that OROS methylphenidate resulted in high adherence and effectiveness. Conversely, unlike results from controlled clinical trials, missed doses were common while taking IR methylphenidate in our study, resulting in a low response rate and low effectiveness. This suggests that the controlled clinical trials have greater exter-

nal validity with the OROS formulation than with the IR formulation. The lower adherence rates that we found for IR methylphenidate may explain its lower effectiveness in this study compared with those reported in the controlled clinical trials.^[13,14,34]

It was not surprising that almost all patients preferred the OROS formulation as it was simpler to take, resulting in better adherence, yielding higher methylphenidate intake and thus resulting in higher effectiveness, while having a similar tolerability profile.

Finally, our study shows that both methylphenidate formulations were well tolerated, and only dose-related adverse events were observed. Adverse events were mild and no patient discontinued treatment. No patients abused methylphenidate, regardless of the formulation. Although no statistically significant differences in the percentage of patients experiencing adverse events were found between the two methylphenidate formulations, it is notable that reports of tachycardia and mood instability were numerically more common in patients taking OROS methylphenidate. This finding could be interpreted as a consequence of higher adherence to the OROS formulation, resulting in a higher methylphenidate intake and thus more frequent adverse events, but a controlled study should be carried out to confirm this hypothesis.

This study had a naturalistic design, and the foundation for reports of preference of medication formulation, medication adherence and response to treatment were obtained in a nonblinded fashion and were thus potentially subject to reporter bias. Therefore, several limitations should be considered when interpreting these results. Firstly, because this was a single-centre study, the external validity is limited and caution must be exercised in generalizing the results. Secondly, the results on adherence must also be considered with caution, since the adherence assessment was based on self-report and not on direct and objective measures such as methylphenidate blood concentrations. However, inaccuracy of patient reports of adherence would be expected to affect the results of both treatment groups in a similar manner. Finally, the fact that drug adminis-

tration and clinical assessments were not blinded may have influenced our findings. However, it is unlikely that bias explains the considerable adherence, efficacy and preference differences between the IR and the OROS methylphenidate formulations that were found in this study. Nevertheless, since the main aim of this study was to compare adherence between two methylphenidate formulations that differed in their administration schedules, it was essential to maintain a naturalistic design that kept a three-times-daily and once-daily administration schedule for the IR and OROS formulations, respectively. The use of a double-dummy design would not allow for the assessment of differences in adherence between the two formulations because all patients would have received a three-times-daily administration to allow for blinding.

Conclusions

Methylphenidate can be effectively and safely switched from an IR formulation to an OROS formulation in adults with ADHD within the clinical setting. This switch is associated with greater medication adherence. Both OROS and IR methylphenidate formulations are effective and well tolerated for the treatment of ADHD in adults, although the OROS formulation appeared to be more effective in this study. It should be noted that OROS and IR methylphenidate are not approved in Spain or in any other European nation for the treatment of ADHD in adults. Additional studies are necessary to clarify if OROS methylphenidate can be considered first-line treatment for ADHD in adults.

Acknowledgements

This study was presented at the official symposium on 'Adult ADHD' at the World Psychiatry Association International Congress, which was held on 12–16 July 2006 in Istanbul, Turkey.

This study was supported in part by a nonrestricted grant from the Generalitat de Catalunya (Departament de Salut) and the Fundació La Caixa (PAI-TLP 2006). It has also been supported by a grant from the Spanish Ministry of Education (Fondo de Investigaciones Sanitarias Instituto Carlos III FIS PI04/0524) and a scholarship from the Spanish Ministry of Health awarded to Xavier Castells, MD (ISCIII: 300056). The authors are grateful to Yolanda Santaella, Ira

Potashner and Amy Larabel for their support in the preparation of this manuscript.

Dr Ramos-Quiroga and Dr Casas have received honoraria for being speakers for and have been on the advisory boards of Laboratorios Rubió and Janssen-Cilag. Dr Marc Ferrer has received honoraria for being a speaker for and has been on the advisory board of Janssen-Cilag. All other authors have no conflicts of interest that are directly relevant to the content of this study.

References

- Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005; 366 (9481): 237-48
- Faraone SV, Biederman J. What is the prevalence of adult ADHD? Results of a population screen of 966 adults. *J Atten Disord* 2005; 9 (2): 384-91
- Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, et al. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry* 2007 May; 190: 402-9
- Kooij JJ, Buitelaar JK, van den Oord EJ, et al. Internal and external validity of attention-deficit hyperactivity disorder in a population-based sample of adults. *Psychol Med* 2005 Jun; 35 (6): 817-27
- Kessler RC, Adler L, Barkley R, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* 2006; 163 (4): 716-23
- Biederman J, Faraone SV. The effects of attention-deficit/hyperactivity disorder on employment and household income. *MedGenMed* 2006; 8 (3): 12
- Barkley RA, Murphy KR, Kwasnik D. Motor vehicle driving competencies and risks in teens and young adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics* 1996 Dec; 98 (6 Pt 1): 1089-95
- Schubiner H, Tzelepis A, Milberger S, et al. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct disorder among substance abusers. *J Clin Psychiatry* 2000 Apr; 61 (4): 244-51
- Schachter HM, Pham B, King J, et al. How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ* 2001; 165 (11): 1475-88
- Faraone SV, Biederman J. Efficacy of Adderall for attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analysis. *J Atten Disord* 2002 Sep; 6 (2): 69-75
- Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK, et al. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41 (2 Suppl.): 26-49S
- Kooij JJ, Burger H, Boonstra AM, et al. Efficacy and safety of methylphenidate in 45 adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized placebo-controlled double-blind cross-over trial. *Psychol Med* 2004 Aug; 34 (6): 973-82
- Spencer T, Biederman J, Wilens T, et al. A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57 (5): 456-63
- Biederman J, Mick E, Surman C, et al. A randomized, placebo-controlled trial of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2006; 59 (9): 829-35
- Reimherr FW, Williams ED, Strong RE, et al. A double-blind, placebo-controlled, crossover study of osmotic release oral system methylphenidate in adults with ADHD with assessment of oppositional and emotional dimensions of the disorder. *J Clin Psychiatry* 2007 Jan; 68 (1): 93-101
- Brown RT, Amler RW, Freeman WS, et al. Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: overview of the evidence. *Pediatrics* 2005 Jun; 115 (6): e749-57
- Swanson J. Compliance with stimulants for attention-deficit/hyperactivity disorder: issues and approaches for improvement. *CNS Drugs* 2003; 17 (2): 117-31
- Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001 Aug; 23 (8): 1296-310
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353 (5): 487-97
- Wolraich ML, Greenhill LL, Pelham W, et al. Randomized, controlled trial of OROS methylphenidate once a day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2001 Oct; 108 (4): 883-92
- McGough JJ, McBurnett K, Bukstein O, et al. Once-daily OROS methylphenidate is safe and well tolerated in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006 Jun; 16 (3): 351-6
- Steele M, Weiss M, Swanson J, et al. A randomized, controlled effectiveness trial of OROS-methylphenidate compared to usual care with immediate-release methylphenidate in attention deficit-hyperactivity disorder. *Can J Clin Pharmacol* 2006; 13 (1): e50-62
- Lage M, Hwang P. Effect of methylphenidate formulation for attention deficit hyperactivity disorder on patterns and outcomes of treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004; 14 (4): 575-81
- Sanchez RJ, Crismon ML, Barner JC, et al. Assessment of adherence measures with different stimulants among children and adolescents. *Pharmacotherapy* 2005 Jul; 25 (7): 909-17
- Hoare P, Remschmidt H, Medori R, et al. 12-month efficacy and safety of OROS MPH in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder switched from MPH. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2005 Sep; 14 (6): 305-9
- Epstein J, Johnson D, Conners CK. *Conners adult ADHD diagnostic interview for DSM-IV*. North Tonawanda (NY): Multi-Health Systems, 1999
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, et al. *Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders-clinician version (SCID-CV)*. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc., 1997
- First MB, Gibbon M, Spitzer RL, et al. *Structured clinical interview for DSM-IV axis II personality disorders (SCID-II)*. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc., 1997
- Faraone SV, Spencer T, Aleardi M, et al. Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24 (1): 24-9
- Concerta® (methylphenidate HCl) extended-release tablets CII [online]. Available from URL: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/021121s0141bl.pdf>. [Accessed 2007 Nov 12]
- DuPaul GJ. *ADHD rating scale-IV: checklists, norms, and clinical interpretation*. New York: Guilford Press, 1998
- Guy W. *Early Clinical Drug Evaluation (ECDEU) assessment manual*. Rockville (MD): National Institute of Mental Health, 1976

-
33. Knobel H, Alonso J, Casado JL, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *Aids* 2002; 16 (4): 605-13
 34. Spencer T, Wilens T, Biederman J, et al. A double-blind, crossover comparison of methylphenidate and placebo in adults with childhood-onset attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995 Jun; 52 (6): 434-43
 35. Biederman J, Mick EO, Surman C, et al. Comparative acute efficacy and tolerability of OROS and immediate release formulations of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *BMC Psychiatry* 2007; 7: 49
-
- Correspondence: Dr *Josep Antoni Ramos-Quiroga*, Servei de Psiquiatria, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron no. 119-129, Barcelona 08035, Spain.
E-mail: jaramos@vhebron.net

5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

5.1. FACTORES GENÉTICOS

Los artículos sobre factores genéticos de susceptibilidad en el TDAH presentados en este trabajo de tesis doctoral, han sido los primeros estudios en evaluar de forma exhaustiva la asociación entre genes de diferentes sistemas de neurotransmisión y el TDAH tanto en la edad adulta como en la infancia. Ambos estudios se discutirán en este apartado de forma separada.

5.1.1. Sistema serotoninérgico

Ribasés M*, **Ramos-Quiroga JA***, Hervás A, Bosch R, Bielsa A, Gastaminza X, Artigas, J, Rodríguez-Ben S, Estivill X, Casas M, Cormand B, Bayés M. Exploration of 19 serotonergic candidate genes in adults and children with attention-deficit/hyperactivity disorder identifies association for 5HT2A, DDC and MAOB. *Mol Psychiatry*. 2009;14(1):71-85.

Este estudio es el primero en investigar la asociación entre SNPs de genes que codifican los principales componentes del sistema serotoninérgico y el TDAH tanto en adultos como en niños. Específicamente, los objetivos que se plantearon fueron: identificar factores de susceptibilidad genética en el TDAH relacionados con el sistema serotoninérgico, estudiar por un lado la existencia de factores genéticos comunes en el TDAH en la infancia y en la edad adulta y por otro de posibles factores de riesgo relacionados con la edad, e investigar si existen distintas variantes de riesgo genético para los diferentes subtipos de TDAH.

Se observó de forma independiente una fuerte asociación entre un SNP del gen *DCC*, que codifica la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos, y el TDAH en la infancia y en la edad adulta, mostrando una evidencia genética de que factores de susceptibilidad común están relacionados en adultos y en niños con TDAH. Estos resultados también apoyan la continuidad del trastorno a lo largo de la vida. Estudios previos con muestras infantiles habían referido una transmisión preferencial de una inserción de 4bp en el exon 1 del gen *DDC* en pacientes con TDAH (Hawi et al. 2001; Kirley et al. 2002). En el

contexto del estudio IMAGE se evaluaron 41 SNPs del gen *DCC* y se encontró una relación positiva entre el rs1466163 localizado en el intron 3 y el TDAH subtipo combinado (Brookes et al. 2006a). Aunque en nuestro estudio no se evaluó específicamente este último SNP, el análisis de asociación basado en haplotipos realizado mostró una sobrerrepresentación de un haplotipo con cuatro marcadores que contiene un SNP (rs1982406) en desequilibrio de ligamiento modesto con el rs1466163 ($r^2 = 0,50$; $D' = 1,0$). Por otra parte, estudios de neuroimagen funcional han mostrado evidencias de una actividad alterada de la DDC en niños y adultos con TDAH, sugiriendo a la vez a la vez que el gen DDC es un factor común de susceptibilidad en ambas etapas de la vida (Ernst et al. 1998; Ernst et al. 1999).

La observación de una asociación positiva entre el TDAH y el gen *MAOB*, que codifica para la monoamina oxidasa B, sólo en la muestra de adultos, puede reflejar una mayor carga genética del TDAH en la edad adulta que en la infancia. Las muestras infantiles se pueden considerar más heterogéneas en este sentido, ya que una parte de estos pacientes no presentarán el trastorno en la edad adulta, considerándose formas remitentes. En este sentido, el gen *MAOB* puede ser un factor de susceptibilidad en los pacientes infantiles de nuestra muestra que continuarán manifestando el trastorno en la edad adulta, pero esta posibilidad no puede ser detectada en este estudio ya que no podemos saber de momento en qué pacientes persistirá el trastorno y en cuáles no. En esta misma línea, otros autores han referido una asociación positiva entre el TDAH en la infancia y el polimorfismo DXS7 (Jiang et al. 2000), un microsatélite situado en el cromosoma X estrechamente ligado con los genes *MAOA* y *MAOB* (Domschke et al. 2005; Moore et al. 1992). Sin embargo, otros estudios no han hallado ninguna relación entre el gen *MAOB* y el TDAH en la infancia (Brookes et al. 2006a; Domschke et al. 2005; Jiang et al. 2001). La realización de un estudio de seguimiento hasta la edad adulta de los pacientes diagnosticados en la infancia puede aportar más datos sobre el papel del gen *MAOB* en la persistencia del TDAH a lo largo de la vida.

Otro resultado interesante de este estudio, es la asociación de SNPs localizados en el gen *5HT2A*, que codifica el receptor de serotonina 2A, únicamente con el TDAH subtipo combinado, tanto en pacientes adultos como infantiles. Estos datos sugieren la existencia de algunos componentes genéticos diferenciales entre los subtipos clínicos

de TDAH. Esta hipótesis es apoyada por otros grupos de investigación que han referido una asociación familiar con los subtipos de TDAH definidos por el DSM-IV (Faraone et al. 2000b; Rasmussen et al. 2004; Stawicki et al. 2006; Todd et al. 2001). Además, diferentes genes candidatos, como *5HT1B* o *SLC4A3*, se han asociado a un subtipo de TDAH específico (Smoller et al. 2006; Waldman et al. 1998). En este sentido, el subtipo combinado puede representar un fenotipo particular y más homogéneo que podría facilitar la identificación de factores genéticos que contribuyan al TDAH.

Sin embargo, otros autores han investigado diferentes marcadores dentro de estos genes candidatos en una muestra infantil de 776 sujetos con TDAH tipo combinado, sin encontrar evidencias de una asociación positiva en contraposición con nuestros resultados (Brookes et al. 2006a). Las diferencias en los resultados pueden ser explicadas por el diseño diferente de los dos estudios (TDT en Brookes et al. y caso-control en nuestro estudio) o por las poblaciones estudiadas (Brookes et al sujetos de ocho países diferentes, mientras que nuestro estudio se basa únicamente en población española). También podría ser que los resultados de nuestro estudio se deban a falsos positivos, aunque el hecho de que las asociaciones encontradas sean consistentes tanto en el grupo de adultos como en el de niños sugiere que estas variantes de los genes estudiados son factores reales de susceptibilidad para el TDAH, al menos en población española. Por otra parte, los SNPs de los genes que no se han asociado al TDAH en nuestro estudio también han mostrado resultados dispares en otros trabajos (Tabla suplementaria 1).

Es interesante observar que las tres proteínas codificadas por los genes (*DDC*, *5HT2A*, *MAOB*) que hemos encontrado asociados con el TDAH no sólo están relacionadas con la neurotransmisión serotoninérgica sino también con la vía dopaminérgica, ampliamente implicada en la etiología de este trastorno. La *DDC* y la *MAOB* son enzimas con una función esencial en la síntesis y la degradación, respectivamente, de serotonina y dopamina (Shih and Thompson 1999). Asimismo, los receptores *5HT2A* localizados en las neuronas dopaminérgicas inhiben la neurotransmisión dopaminérgica, ya que los antagonistas *5HT2A* inducen la liberación de dopamina y reducen la hiperactividad promovida por sustancias dopaminérgicas en roedores (Kapur and Remington 1996; O'Neill et al. 1999). De igual forma, la modulación

serotoninérgica del sistema dopaminérgico también es apoyada por los resultados en modelos animales de ratones *knockout* para el gen *DAT1*, en los que la hiperlocomoción es revertida por antagonistas selectivos 5HT_{2A}, y los efectos de los tratamientos psicoestimulantes dependen del sistema serotoninérgico (Kapur and Remington 1996; Rocha et al. 2002). Así pues, nuestros resultados contribuyen a incrementar las evidencias de la relación estrecha entre ambos sistemas, sugiriendo que el sistema serotoninérgico puede indirectamente afectar al TDAH a través de la modulación de la neurotransmisión dopaminérgica (Quist and Kennedy 2001).

Finalmente, este estudio presenta diferentes aspectos metodológicos, detallados ampliamente en el artículo aportado, que pueden limitar la interpretación de los resultados obtenidos. El primero es el tamaño relativamente limitado de la muestra (188 pacientes adultos y 263 niños), que podría ser insuficiente para detectar SNPs con un efecto menor sobre el fenotipo, así como para detectar asociaciones con el grupo TDAH inatento. El subtipo hiperactivo-impulsivo no fue incluido en el análisis por tipos clínicos debido al insuficiente poder estadístico.

El segundo aspecto metodológico hace referencia a la estratificación de la población en los estudios de asociación de tipo caso-control, ya que puede llevar a obtener falsos resultados positivos. En el trabajo presentado se han tomado diferentes medidas para prevenir esta situación, como descartar la posible estratificación con un estudio previo de 45 SNPs no relacionados y situados fuera de cualquier gen conocido, incluir una muestra de pacientes clínicamente bien definida y homogénea, y reclutar tanto los controles como los pacientes en la misma zona geográfica y emparejarlos por sexo.

Otra cuestión a considerar en los estudios que contemplan el análisis de un número elevado de variantes genéticas es la necesidad de aplicar correcciones para comparaciones múltiples con el fin de reducir el error tipo I. En nuestro caso se aplicó un *False Discovery Rate* (FDR) del 15% que corresponde a un nivel de significación de $p < 0.00191$.

La cuarta limitación se debe a la metodología empleada en el análisis de haplotipos, ya

que puede haber descartado otros haplotipos con una posible contribución en rasgos específicos del TDAH o que modulen el fenotipo a través de interacciones con otros genes candidatos.

En quinto lugar, el estudio presentado obtuvo una adecuada cobertura de SNPs para diferentes genes ($r^2 = 0,85$), pero en nueve genes todavía existen lagunas, porque 16 SNPs no pudieron ser estudiados debido a limitaciones experimentales. Por otra parte, como las variantes genéticas poco comunes (frecuencia < 15%) no fueron consideradas, no podemos descartar la posible existencia de efectos genéticos causados por variantes raras en los genes estudiados.

Finalmente, en este estudio la mayoría de las variantes que se encontraron asociadas con el TDAH están localizadas dentro de intrones, con la excepción de dos de las detectadas en el gen *MAOB*. Esto sugiere que los haplotipos de riesgo identificados podrían no tener por sí mismos efectos funcionales, y estarían en desequilibrio de ligamiento con otras variantes de susceptibilidad desconocidas directamente implicadas en la vulnerabilidad genética al TDAH.

5.1.2. Factores neurotróficos

Ribasés M, Hervás A, **Ramos-Quiroga JA**, Bosch R, Bielsa A, Gastaminza X, Fernández-Anguiano M, Nogueira M, Gómez-Barros N, Valero S, Gratacòs M, Estivill X, Casas M, Cormand B, Bayés M. Association study of 10 genes encoding neurotrophic factors and their receptors in adult and child attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2008;63(10):935-45.

Se ha investigado por primera vez de forma exhaustiva diferentes SNPs de genes que codifican neurotrofinas y sus receptores, con el objetivo de identificar factores genéticos que confieren susceptibilidad al TDAH tanto en la edad adulta como en la infancia. Los resultados del estudio mostraron una asociación positiva entre el gen *CNTFR*, que codifica el receptor del factor de crecimiento neurotrófico ciliar, y el TDAH a lo largo de la vida (infancia y edad adulta). Por otra parte, sugieren una contribución específica para el TDAH en la infancia de los genes *NTF3* (neurotrofina 3) y *NTRK2* (receptor

tirosina quinasa neurotrófico 2).

La detección en nuestra muestra de un factor de susceptibilidad común en el gen *CNTFR* tanto para el TDAH en la edad adulta como en la infancia apoya la continuidad diagnóstica del TDAH a lo largo de la vida. Cabe destacar que la neurotrofina CNTF promueve la supervivencia y el mantenimiento de las neuronas del hipocampo, el cual se ha implicado en la patofisiología del TDAH (Ip et al. 1991; Plessen et al. 2006). Por otra parte, modula los sistemas serotoninérgico y colinérgico que también se han implicado en la etiología del trastorno (Kuntsi et al. 2005; Price et al. 2005; Rietveld et al. 2004; Rowe and Hermens 2006; Rudge et al. 1996; Saadat et al. 1989).

En el estudio también se identificó una asociación específica para la infancia entre el TDAH y los genes *NTF3* y *NTRK2*. Este resultado sugiere un componente genético diferencial entre el TDAH en la infancia con o sin remisión sintomática a lo largo de la vida. En este mismo sentido, estudios recientes indican que la susceptibilidad para el TDAH es en realidad un proceso dinámico en el cual nuevos genes y factores ambientales están involucrados en diferentes periodos evolutivos, como contribuciones adicionales a las influencias etiológicas que aparecen en edades tempranas (Kuntsi et al. 2005; Price et al. 2005; Rietveld et al. 2004). Los factores neurotróficos son claros candidatos a participar en estos cambios de la neuroplasticidad que tienen lugar en el SNC de los humanos durante la infancia, la adolescencia y la edad adulta temprana. Se han descrito cambios relacionados con la edad en la expresión de *NTRK2* y *NTRK3* en diferentes regiones del SNC, lo que sugiere que una expresión alterada de estos receptores neurotróficos o de sus ligandos podrían tener una influencia sobre la sintomatología del TDAH a lo largo de la vida, como se ha indicado para el gen *MAOA* (Beltaifa et al. 2005; Li et al. 2007a; Ohira et al. 1999; Rage et al. 2007; Romanczyk et al. 2002; Silhol et al. 2005; Webster et al. 2006). En un estudio de asociación caso-control en una muestra de adultos con conductas delictivas se observó una débil asociación con el polimorfismo rs6332 del gen *NTF3* y ninguna asociación con los genes *NTRK2*, *NTRK3*, *BDNF* y *p75*, pero el tamaño de la muestra reclutada era pequeña y existía una marcada heterogeneidad clínica en comparación con los pacientes reclutados en nuestro estudio (Conner et al. 2008).

La mayoría de SNPs que se encontraron asociados con el TDAH en nuestro estudio

no tienen consecuencias funcionales obvias, ya que fueron seleccionados de acuerdo con criterios de cobertura genética. Sin embargo, dos de los SNPs que se han asociado al TDAH en la infancia en el estudio, uno en el gen *NTF3* (rs6332) y otro en *NTRK2* (rs7816), se encuentran situados en regiones con posible repercusión funcional. El polimorfismo rs6332, situado en la región codificante del gen, aunque sin producir un cambio de aminoácido, puede tener una repercusión sobre la función de la proteína, como sugieren estudios recientes (Kimchi-Sarfaty et al. 2007). Por otro lado, una de las variantes del SNP rs7816 produce un ARN mensajero al que le falta el dominio quinasa y que exhibe unos efectos inhibitorios dominantes (Eide et al. 1996). Además, esta región puede participar en la regulación de la expresión del gen a nivel traduccional, como se ha descrito previamente para *NTRK3* (Laneve et al. 2007)

Un estudio previo investigó cuatro SNPs (incluido rs6332) del gen *NTF3* con un diseño tanto de asociación familiar como de tipo caso-control poblacional, con 120 tríos familiares y 120 casos *versus* 120 controles, respectivamente, pero no se encontró asociación con el TDAH en la infancia (Syed et al. 2007). Las discrepancias con nuestros resultados pueden atribuirse al diferente poder estadístico de los estudios, a la existencia de diferencias genéticas entre ambas poblaciones o a la presencia de heterogeneidad clínica de los fenotipos de TDAH incluidos en el estudio.

Finalmente, diversos estudios han intentado estudiar el papel del gen *BDNF* en el TDAH, obteniendo resultados controvertidos. Aunque en nuestro estudio se encontró una asociación nominal entre *BDNF* y TDAH tanto en la infancia como en la edad adulta, estos resultados no eran significativos después de corregir por pruebas múltiples, por lo que son congruentes con los obtenidos por otros investigadores (Friedel et al. 2005; Kim et al. 2007a; Schimmelmann et al. 2007). Sin embargo, otros autores han encontrado asociación positiva entre los genes *BDNF* y *LIN-7* y el TDAH en adultos, aunque el tamaño de la muestra era menor que en nuestro estudio y se trata de una población distinta (Lanktree et al. 2008). Sin embargo, no se puede descartar la participación del gen *BDNF* en la etiología del TDAH, ya que su interacción con los factores ambientales podría ser la explicación a los resultados negativos (Lasky-Su et al. 2007). Otros estudios han observado una transmisión preferencial de los alelos paternos del *BDNF*, pero desafortunadamente en el diseño caso-control que

se ha empleado en nuestro trabajo no se puede evaluar esta posibilidad.

La probabilidad de que las asociaciones estadísticas encontradas en este estudio entre el TDAH y los genes *CNTFR*, *NTF3* y *NTRK2* sean genuínas es elevada por diferentes motivos. Al igual que el primer estudio del sistema serotoninérgico, se han empleado rigurosas correcciones para comparaciones múltiples, tanto los casos como los controles emparejados por sexo fueron cuidadosamente seleccionados en la misma área geográfica, se descartó la estratificación genética, los resultados para el gen *CNTFR* se replicaron independientemente en adultos y en niños y, finalmente, se aplicaron rigurosos procedimientos de control de calidad de laboratorio.

No obstante, los resultados obtenidos que sugieren una contribución específica de los genes *NTF3* y *NTRK2* al TDAH en la infancia deben ser tomados con cautela hasta que no se repliquen en otras poblaciones con TDAH. Así mismo, es preciso realizar estudios de seguimiento para poder comprobar la implicación de estos dos genes en la ausencia de progresión del TDAH hasta la edad adulta, ya que en nuestro estudio no se puede diferenciar qué sujetos con TDAH en la infancia manifestarán el trastorno en la edad adulta.

5.2. EVALUACIÓN

Ramos-Quiroga JA, Daigre C, Valero S, Bosch R, Gómez-Barros N, Nogueira M, Palomar G, Roncero C, Casas M. Validación al español de la escala de cribado del trastorno por déficit de atención/hiperactividad en adultos (ASRS v1.1): una nueva estrategia de puntuación. *Rev Neurol* 2009;48(9):449-452.

La escala ASRS v1.1 es un instrumento de cribado rápido para evaluar el TDAH en adultos desarrollado por la OMS. Es el único cuestionario de estas características disponible en lengua española. En este trabajo se ha realizado la validación al español de la escala en un contexto clínico ambulatorio. Es la primera vez que se estudian las propiedades psicométricas de la versión española de la ASRS v1.1 en pacientes adultos que son derivados para evaluar la presencia de un TDAH.

Los resultados obtenidos en este estudio muestran que el cuestionario ASRS v1.1

aprobado por la OMS para su uso en español presenta unas adecuadas características psicométricas, que justifican su utilidad como herramienta para detectar casos de pacientes adultos con TDAH en el contexto clínico ambulatorio. El cuestionario optimiza su rendimiento al ser puntuado en un rango entre 0 y 24 y considerando como punto de corte un total de 12 unidades.

Los resultados obtenidos en el presente estudio, sobre la exactitud del cuestionario ASRS v1.1 son congruentes con los publicados por sus autores. En los dos estudios de validación publicados por Kessler et al. se avala su utilización como instrumento de cribado en población general (Kessler et al. 2005a; Kessler et al. 2007). Los presentes resultados indican que en población clínica el ASRS v1.1 también posee características psicométricas que le otorgan validez de criterio, al discriminar adecuadamente entre quienes presentan TDAH y no. En esta misma línea, se encuentra que este instrumento presenta adecuada validez convergente, tomando como referencia los resultados de la entrevista CAADID (Kappa 0,78), que ha evidenciado excelentes propiedades diagnósticas (Sáez et al. 2008).

En población clínica el ASRS v1.1 presenta mejores características psicométricas al ser puntuada en un rango entre 0 y 24, en lugar de emplear una estrategia dicotómica. Estos resultados, en gran medida, coinciden con el último trabajo de validación de la escala en población general, en el que también se recomienda que se sumen las puntuaciones (Kessler et al. 2007). Sin embargo, se encuentra que es levemente superior la globalidad de la exactitud diagnóstica en la presente muestra (AUC 0,94 frente a 0,90). También se observa una diferencia respecto al punto de corte que optimiza los resultados. Como ya se ha mencionado, en la población estudiada, 12 es el valor con un comportamiento más adecuado, mientras que en el último trabajo llevado a cabo en población general se describe que 14 puntos o más son indicativos de TDAH. Esta diferencia puede ser explicada porque las muestras corresponden a poblaciones con características clínicas diferentes, en nuestro estudio población clínica y en el estudio de Kessler et al. población general.

En otro estudio previo, los autores del presente trabajo han evaluado la validez del

cuestionario en pacientes con drogodependencias, observándose unas buenas propiedades psicométricas (Daigre et al. en prensa). La investigación futura de este instrumento debe dirigirse al estudio de su comportamiento ante la presencia de trastornos mentales diferentes del TDAH, determinando así el grado de especificidad transversal entre patologías psiquiátricas. Atendiendo a la naturaleza de los ítems de la ASRS es probable que otras patologías psiquiátricas puedan suponer la acumulación de puntos en la escala, lo que podría generar posibles falsos positivos de TDAH, como se ha encontrado que ocurre en pacientes tratados por drogodependencias (Pedrero Pérez and Puerta García 2007). Sólo estudios comparativos entre distintos trastornos con síntomas clínicamente próximos o comunes a los del TDAH permitirá dilucidar la precisión de este instrumento. Satisfecho este aspecto sería posible el uso del ASRS más allá del contexto estrictamente clínico, pudiendo ser utilizado en investigación epidemiológica con las adecuadas garantías psicométricas.

Los resultados indican que el ASRS v1.1 es un instrumento dotado de gran eficiencia, por la reducida carga que implica para el paciente, al ser respondido en menos de dos minutos y por la facilidad de aplicación e interpretación para el clínico. Es oportuno destacar que el diagnóstico de TDAH se realiza clínicamente y que el ASRS sólo ofrece una ayuda dentro del proceso de detección de casos. El clínico debe valorar la sintomatología de inatención e hiperactividad y a la vez evaluar criterios descritos en el DSM-IV que no se encuentran incluidos en la ASRS, como son la edad de inicio y generalización de los síntomas y que la sintomatología represente un deterioro clínicamente significativo para el paciente.

5.3. TRATAMIENTO

Ramos-Quiroga JA, Bosch R, Castells X, Valero S, Nogueira M, Gómez N, Yelmo S, Ferrer M, Martínez Y, Casas M. Effect of switching drug formulations from immediate-release to extended-release OROS methylphenidate: a chart review of Spanish adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs*. 2008;22(7):603-11.

En este estudio se ha observado que en adultos con TDAH el cambio del tratamiento

con metilfenidato LI en tres tomas diarias por el metilfenidato OROS una vez al día se asocia a una mejora del cumplimiento terapéutico y fue preferido por la mayoría de los pacientes. Además, ambas formulaciones de metilfenidato fueron efectivas para el tratamiento de adultos con TDAH, aunque la formulación OROS fue superior al metilfenidato LI. Estos resultados suscitan la cuestión de si el mejor cumplimiento con metilfenidato OROS se debe a su mayor efectividad o si su mayor efectividad se debe al mejor cumplimiento.

El cumplimiento del tratamiento fue evaluado de forma autorreportada con el *Simplified Medication Adherence Questionnaire* (SMAQ), que está validado al español y se ha empleado en otras patologías, como el sida (Knobel et al. 2002). Se observó una mejoría de la adherencia al tratamiento con metilfenidato OROS en todos los ítems del SMAQ. Por ejemplo, la media de días en los que el paciente informó que no tomó ninguna medicación durante los tres meses anteriores fue siete veces superior con metilfenidato LI (4,66) que con metilfenidato OROS (0,66). La frecuencia de las dosis y el precio son dos factores que podrían explicar la diferencia de las tasas de cumplimiento entre ambas formulaciones de metilfenidato (Osterberg and Blaschke 2005). La mayor adherencia al tratamiento con metilfenidato OROS se puede explicar por la sencillez del régimen de dosis, debido a su administración una vez al día, en comparación con las tres tomas al día de metilfenidato LI. Por otra parte, aún siendo mayor el precio de metilfenidato OROS, esta variable puede ser menos relevante en nuestro medio, ya que ambos fármacos están cofinanciados en un 60% por el sistema de salud pública, a diferencia de otros países que no existe este tipo de cobertura sanitaria.

Los resultados obtenidos relativos al mayor cumplimiento terapéutico, efectividad y satisfacción con metilfenidato OROS son semejantes a los obtenidos previamente en muestras infantiles (Faraone et al. 2007a; Steele et al. 2006). La mayor efectividad de la forma OROS en comparación con la LI se explica probablemente por su mejor cumplimiento terapéutico (el 80% de los pacientes con metilfenidato OROS y el 11,4% con metilfenidato LI informaron que no habían dejado de tomar ninguna dosis en la semana anterior). No fue posible realizar un análisis de la efectividad de la forma farmacéutica ajustada al cumplimiento para determinar si la mayor efectividad de la

forma OROS se debía al mejor cumplimiento o a un mejor perfil farmacocinético ya que estos dos factores son interdependientes. Otra posible explicación de la diferencia encontrada en la efectividad podría haber sido las distintas dosis entre ambas formas; sin embargo, esto no fue así, como se puede ver en el análisis multivariante realizado en el artículo. Finalmente, la mayor efectividad de la forma farmacéutica OROS se podría explicar también por un efecto del tiempo, ya que la forma LI se administró siempre antes de la forma OROS; aunque, parece poco probable a causa del relativamente breve periodo de tiempo necesario para conseguir un efecto terapéutico con metilfenidato.

En el estudio presentado, el porcentaje de pacientes que respondieron positivamente fue del 28,6% con metilfenidato LI y del 91,4% con la forma OROS, a diferencia de los porcentajes del 75-80% comunicados previamente en varios ensayos clínicos controlados con ambas formas de metilfenidato LI y OROS (Biederman et al. 2006c; Spencer et al. 2005; Spencer et al. 1995). Además, aunque no existen comparaciones directas entre metilfenidato LI y OROS, en un estudio que combinó datos de dos ensayos controlados con placebo con metilfenidato OROS y LI no se observaron diferencias de eficacia entre las dos formas farmacéuticas (Biederman et al. 2007). Sin embargo, Biederman et al. no hallaron ninguna diferencia en el cumplimiento del tratamiento. En nuestro estudio, el cumplimiento fue notablemente mayor con metilfenidato OROS y, en consecuencia, la efectividad fue también mayor. Una explicación podría ser que, en ensayos clínicos controlados, el cumplimiento es un requisito que se vigila de manera exhaustiva y a los pacientes no cumplidores con frecuencia se les retira del estudio. Esto se traduce en un cumplimiento y eficacia elevados, aunque con una baja validez externa porque, en las condiciones clínicas reales, como las de este estudio, aunque a los pacientes se les aconseja que sigan las recomendaciones del médico, no se les retira la asistencia médica si son malos cumplidores.

Como en los ensayos clínicos controlados, se observó que metilfenidato OROS presentaba una efectividad y cumplimiento elevados. En cambio, a diferencia de los resultados de los ensayos clínicos controlados, las dosis dejadas de tomar fueron frecuentes en los sujetos durante el periodo de tratamiento con metilfenidato LI, dando

lugar a una tasa de respuesta y una efectividad bajas. Esto indica que los ensayos clínicos controlados tienen mayor validez externa con la forma farmacéutica OROS que con la forma LI. Es posible que las menores tasas de cumplimiento que observamos con metilfenidato LI expliquen su menor efectividad en este estudio en comparación con la descrita en los ensayos clínicos controlados (Spencer et al. 2005; Spencer et al. 1995). En este sentido, en una muestra de adultos con baja respuesta al tratamiento farmacológico para los síntomas del TDAH se observó un tasa de incumplimiento terapéutico elevada (Safren et al. 2007).

Un resultado que no sorprende, es que casi todos los pacientes prefirieron la forma OROS ya que era más sencilla de tomar, dando lugar a un mejor cumplimiento, lo que produjo en definitiva una mayor administración de metilfenidato y por tanto una mayor efectividad, con un similar perfil de tolerabilidad.

Finalmente, en este estudio se demuestra que las dos formas farmacéuticas de metilfenidato son bien toleradas y sólo se observaron acontecimientos adversos relacionados con la dosis. Los acontecimientos adversos fueron leves y no hubo ningún paciente que suspendiera el tratamiento. Tampoco hubo pacientes que hicieran un uso abusivo de metilfenidato, independientemente de la forma farmacéutica. Aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes que experimentaron acontecimientos adversos entre las dos formas de metilfenidato, es destacable que las notificaciones de taquicardia e inestabilidad del estado del ánimo fueran más frecuentes en los pacientes que tomaban metilfenidato OROS. Este resultado se podría interpretar como una consecuencia del mejor cumplimiento con la forma OROS, que se traduciría en una mayor ingestión del fármaco y, por tanto, en acontecimientos adversos más frecuentes, aunque para confirmar esta hipótesis se debería llevar a cabo un estudio controlado.

Este estudio tiene un diseño que emula las condiciones reales. Así, las bases de las afirmaciones de preferencia de la forma farmacéutica, del cumplimiento terapéutico y de la respuesta al tratamiento se obtuvieron de manera no ciega por lo que estaban potencialmente sujetas a un sesgo del informador. Por ello, hay varias limitaciones que se deben tomar en consideración al interpretar los resultados. En primer lugar, como se

trataba de un estudio realizado en un único centro, la validez externa es escasa y se debe tener precaución al generalizar los resultados. En segundo lugar, los resultados sobre cumplimiento se deben considerar también con cautela, ya que la evaluación del cumplimiento se basó en autoinformes y no en medidas directas objetivas como las concentraciones plasmáticas de metilfenidato. Sin embargo, sería previsible que la inexactitud de las notificaciones de los pacientes sobre el cumplimiento afectara a los resultados de los dos grupos de tratamiento de manera semejante.

Finalmente, el hecho de que no estuvieran enmascaradas la administración del fármaco ni las evaluaciones clínicas puede haber influido en nuestros resultados. Sin embargo, es poco probable que el sesgo explique las considerables diferencias de cumplimiento terapéutico, efectividad y preferencia entre las formas de LI y OROS de metilfenidato que se observaron en este estudio. No obstante, como el objetivo principal de este estudio era comparar el cumplimiento terapéutico entre dos formas farmacéuticas de metilfenidato que diferían en sus pautas de administración, era esencial mantener un diseño realista que conservara una pauta de administración de tres veces al día y de una vez al día para las formas farmacéuticas de LI y OROS, respectivamente. El uso de un diseño de doble simulación no permitiría evaluar las diferencias de cumplimiento entre las dos formas porque todos los pacientes habrían recibido tres dosis diarias con el fin de asegurar el enmascaramiento. Se debe señalar que las formas OROS y LI de metilfenidato no están autorizadas en España ni en ningún otro país europeo para el tratamiento del TDAH en adultos.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. Los resultados de los estudios de asociación de tipo caso-control poblacional realizados sobre un total de 19 genes relacionados con el sistema de neurotransmisión serotoninérgico aportan evidencias de la contribución de los genes *DDC* (descarboxilasa de aminoácidos aromáticos) y *5HT2A* (receptor de serotonina 2A) al TDAH tanto en adultos como en niños. Además, el efecto del gen *5HT2A* es específico del subtipo clínico combinado. Se ha identificado también asociación entre el gen *MAOB* (monoamina oxidasa B) y el TDAH sólo en adultos, sugiriendo un papel en la persistencia del trastorno a lo largo de la vida.
2. Los estudios de asociación de tipo caso-control realizados sobre 10 genes que codifican neurotrofinas o sus receptores han permitido relacionar el gen *CNTFR* (receptor del factor neurotrófico ciliar) con el TDAH tanto en adultos como en niños. Además, los resultados presentados aportan evidencias de una asociación específica entre el TDAH infantil y los genes *NTF3* (neurotrofina 3) y *NTRK2* (receptor tirosina quinasa neurotrófico tipo 2), sugiriendo su potencial influencia en los cambios de la sintomatología del TDAH a lo largo de la vida.
3. El cuestionario ASRS v1.1 aprobado por la O.M.S. para su uso en español presenta unas adecuadas características psicométricas, que justifican su utilidad como herramienta para detectar casos de pacientes adultos con TDAH en el contexto clínico ambulatorio. El cuestionario ASRS v1.1 optimiza su rendimiento al ser puntuado en un rango entre 0 y 24 y considerando como punto de corte un total de 12 unidades.
4. El metilfenidato en sus dos formulaciones LI y OROS es un tratamiento efectivo y seguro. El cambio de metilfenidato LI a metilfenidato OROS es seguro y efectivo en adultos con TDAH. El tratamiento con metilfenidato OROS se asocia a una mejora en el cumplimiento terapéutico y la efectividad. La mayoría de pacientes prefieren realizar el tratamiento con metilfenidato OROS.

7. BIBLIOGRAFIA

7. BIBLIOGRAFIA

- Able, S. L., Johnston, J. A., Adler, L. A., et al. Functional and psychosocial impairment in adults with undiagnosed ADHD. *Psychol Med* (2007) 37(1):97-107.
- Adler, L., and Cohen, J. Diagnosis and evaluation of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* (2004) 27(2):187-201.
- Adler, L. A., Faraone, S. V., Spencer, T. J., et al. The reliability and validity of self- and investigator ratings of ADHD in adults. *J Atten Disord* (2008a) 11(6):711-9.
- Adler, L. A., Goodman, D. W., Kollins, S. H., et al. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* (2008b) 69(9):1364-73.
- Adler, L. A., Liebowitz, M., Kronenberger, W., et al. Atomoxetine treatment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid social anxiety disorder. *Depress Anxiety* (2009a) 26(3):212-21.
- Adler, L. A., Resnick, S., Kunz, M., et al. Open-label trial of venlafaxine in adults with attention deficit disorder. *Psychopharmacol Bull* (1995) 31(4):785-8.
- Adler, L. A., Spencer, T., Brown, T. E., et al. Once-daily atomoxetine for adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a 6-month, double-blind trial. *J Clin Psychopharmacol* (2009b) 29(1):44-50.
- Adler, L. A., Spencer, T., Faraone, S. V., et al. Validity of pilot Adult ADHD Self- Report Scale (ASRS) to Rate Adult ADHD symptoms. *Ann Clin Psychiatry* (2006) 18(3):145-8.
- Adler, L. A., Spencer, T., McGough, J. J., et al. Long-term effectiveness and safety of dexamethylphenidate extended-release capsules in adult ADHD. *J Atten Disord* (2009c) 12(5):449-59.
- Adler, L. A., Spencer, T. J., Levine, L. R., et al. Functional outcomes in the treatment of adults with ADHD. *J Atten Disord* (2008c) 11(6):720-7.
- Adler, L. A., Spencer, T. J., Milton, D. R., et al. Long-term, open-label study of the safety and efficacy of atomoxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: an interim analysis. *J Clin Psychiatry* (2005) 66(3):294-9.
- Adler, L. A., Spencer, T. J., Williams, D. W., et al. Long-term, open-label safety and efficacy of atomoxetine in adults with ADHD: final report of a 4-year study. *J Atten Disord* (2008d) 12(3):248-53.
- Akbarian, S., Rios, M., Liu, R. J., et al. Brain-derived neurotrophic factor is essential for opiate-induced plasticity of noradrenergic neurons. *J Neurosci* (2002) 22(10):4153-62.

- Albayrak, O., Friedel, S., Schimmelmann, B. G., et al. Genetic aspects in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Neural Transm* (2008) 115(2):305-15.
- Alberts-Corush, J., Firestone, P., and Goodman, J. T. Attention and impulsivity characteristics of the biological and adoptive parents of hyperactive and normal control children. *Am J Orthopsychiatry* (1986) 56(3):413-23.
- Almeida Montes, L. G., Hernandez Garcia, A. O., and Ricardo-Garcell, J. ADHD prevalence in adult outpatients with nonpsychotic psychiatric illnesses. *J Atten Disord* (2007) 11(2):150-6.
- Alpert, J. E., Maddocks, A., Nierenberg, A. A., et al. Attention deficit hyperactivity disorder in childhood among adults with major depression. *Psychiatry Res* (1996) 62(3):213-9.
- Ambrosini, P. J., Metz, C., Prabucki, K., et al. Videotape reliability of the third revised edition of the K-SADS. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* (1989) 28(5):723-8.
- Antshel, K. M., Faraone, S. V., Maglione, K., et al. Is adult attention deficit hyperactivity disorder a valid diagnosis in the presence of high IQ? *Psychol Med* (2008):1-11.
- Antshel, K. M., and Waisbren, S. E. Developmental timing of exposure to elevated levels of phenylalanine is associated with ADHD symptom expression. *J Abnorm Child Psychol* (2003) 31(6):565-74.
- APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 2nd ed. (DSMM-II)*. American Psychiatric Association, 1968.
- APA. *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 4ª ed. revisada. (DSM-IV-TR)*. Masson, 2002.
- Applegate, B., Lahey, B. B., Hart, E. L., et al. Validity of the age-of-onset criterion for ADHD: a report from the DSM-IV field trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* (1997) 36(9):1211-21.
- Arnsten, A. F. Stimulants: Therapeutic actions in ADHD. *Neuropsychopharmacology* (2006) 31(11):2376-83.
- Aron, A. R., Dowson, J. H., Sahakian, B. J., et al. Methylphenidate improves response inhibition in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* (2003) 54(12):1465-8.
- Asherson, P. Clinical assessment and treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Expert Rev Neurother* (2005) 5(4):525-39.
- Asherson, P., Zhou, K., Anney, R. J., et al. A high-density SNP linkage scan with 142 combined subtype ADHD sib pairs identifies linkage regions on chromosomes 9 and 16. *Mol Psychiatry* (2008) 13(5):514-21.

- Babinski, L. M., Hartsough, C. S., and Lambert, N. M. Childhood conduct problems, hyperactivity-impulsivity, and inattention as predictors of adult criminal activity. *J Child Psychol Psychiatry* (1999) 40(3):347-55.
- Baehne, C. G., Ehliis, A. C., Plichta, M. M., et al. Tph2 gene variants modulate response control processes in adult ADHD patients and healthy individuals. *Mol Psychiatry* (2008).
- Banaschewski, T., Coghill, D., Santosh, P., et al. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Adolesc Psychiatry* (2006) 15(8):476-95.
- Banaschewski, T., Hollis, C., Oosterlaan, J., et al. Towards an understanding of unique and shared pathways in the psychopathophysiology of ADHD. *Dev Sci* (2005) 8(2):132-40.
- Banerjee, E., Sinha, S., Chatterjee, A., et al. A family-based study of Indian subjects from Kolkata reveals allelic association of the serotonin transporter intron-2 (STin2) polymorphism and attention-deficit-hyperactivity disorder (ADHD). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (2006) 141B(4):361-6.
- Banerjee, P. S., Aston, J., Khundakar, A. A., et al. Differential regulation of psychostimulant-induced gene expression of brain derived neurotrophic factor and the immediate-early gene Arc in the juvenile and adult brain. *Eur J Neurosci* (2009) 29(3):465-76.
- Barbacid, M. Neurotrophic factors and their receptors. *Curr Opin Cell Biol* (1995) 7(2):148-55.
- Barkley, R. *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. A handbook for diagnosis and treatment. Third edition.* The Guilford Press, 2006a.
- Barkley, R., Murphy, K., Bauermeister, J., et al. *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Clinical Workbook. Secon Ed.* The Guilford Press. , 1998.
- Barkley, R., Murphy, K. V., and Fischer, M. *TDAH en adultos. Lo que nos dice la ciencia.* J&C Ediciones Médicas, 2008.
- Barkley, R. A. Major life activity and health outcomes associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* (2002) 63 Suppl 12:10-5.
- Barkley, R. A. Driving impairments in teens and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* (2004) 27(2):233-60.
- Barkley, R. A. [Advances in the diagnosis and subtyping of attention deficit hyperactivity disorder: what may lie ahead for DSM-V]. *Rev Neurol* (2009) 48 Suppl 2:S101-6.
- Barkley, R. A., and Biederman, J. Toward a broader definition of the age-of-onset criterion for attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* (1997) 36(9):1204-10.

- Barkley, R. A., DuPaul, G. J., and McMurray, M. B. Comprehensive evaluation of attention deficit disorder with and without hyperactivity as defined by research criteria. *J Consult Clin Psychol* (1990a) 58(6):775-89.
- Barkley, R. A., Fischer, M., Edelbrock, C. S., et al. The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: I. An 8-year prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* (1990b) 29(4):546-57.
- Barkley, R. A., Fischer, M., Smallish, L., et al. The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. *J Abnorm Psychol* (2002a) 111(2):279-89.
- Barkley, R. A., Fischer, M., Smallish, L., et al. Young adult follow-up of hyperactive children: antisocial activities and drug use. *J Child Psychol Psychiatry* (2004) 45(2):195-211.
- Barkley, R. A., Fischer, M., Smallish, L., et al. Young adult outcome of hyperactive children: adaptive functioning in major life activities. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* (2006a) 45(2):192-202.
- Barkley, R. A., Murphy, K. R., Dupaul, G. I., et al. Driving in young adults with attention deficit hyperactivity disorder: knowledge, performance, adverse outcomes, and the role of executive functioning. *J Int Neuropsychol Soc* (2002b) 8(5):655-72.
- Barkley, R. A., Smith, K. M., Fischer, M., et al. An examination of the behavioral and neuropsychological correlates of three ADHD candidate gene polymorphisms (DRD4 7+, DBH TaqI A2, and DAT1 40 bp VNTR) in hyperactive and normal children followed to adulthood. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (2006b) 141B(5):487-98.
- Barnes, N. M., and Sharp, T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology* (1999) 38(8):1083-152.
- Barry, R. J., Clarke, A. R., and Johnstone, S. J. A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Qualitative and quantitative electroencephalography. *Clin Neurophysiol* (2003a) 114(2):171-83.
- Barry, R. J., Johnstone, S. J., and Clarke, A. R. A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: II. Event-related potentials. *Clin Neurophysiol* (2003b) 114(2):184-98.
- Bauermeister, J. J., Shrout, P. E., Ramirez, R., et al. ADHD correlates, comorbidity, and impairment in community and treated samples of children and adolescents. *J Abnorm Child Psychol* (2007) 35(6):883-98.
- Bayes, M., Ramos-Quiroga, J. A., Cormand, B., et al. Large-scale genotyping in research into autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder. *Rev Neurol* (2005) 40 (Suppl 1):187-90.

- Becker, K., El-Faddagh, M., Schmidt, M. H., et al. Interaction of dopamine transporter genotype with prenatal smoke exposure on ADHD symptoms. *J Pediatr* (2008) 152(2):263-9.
- Beltaifa, S., Webster, M. J., Ligon, D. L., et al. Discordant changes in cortical TrkC mRNA and protein during the human lifespan. *Eur J Neurosci* (2005) 21(9):2433-44.
- Berquin, P. C., Giedd, J. N., Jacobsen, L. K., et al. Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder: a morphometric MRI study. *Neurology* (1998) 50(4):1087-93.
- Bidwell, L. C., Willcutt, E. G., Defries, J. C., et al. Testing for neuropsychological endophenotypes in siblings discordant for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* (2007) 62(9):991-8.
- Biederman, J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a life-span perspective. *J Clin Psychiatry* (1998) 59 Suppl 7:4-16.
- Biederman, J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biol Psychiatry* (2005) 57(11):1215-20.
- Biederman, J., Baldessarini, R. J., Wright, V., et al. A double-blind placebo controlled study of desipramine in the treatment of ADD: III. Lack of impact of comorbidity and family history factors on clinical response. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* (1993a) 32(1):199-204.
- Biederman, J., Faraone, S., Milberger, S., et al. Predictors of persistence and remission of ADHD into adolescence: results from a four-year prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* (1996) 35(3):343-51.
- Biederman, J., and Faraone, S. V. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* (2005) 366(9481):237-48.
- Biederman, J., and Faraone, S. V. The effects of attention-deficit/hyperactivity disorder on employment and household income. *MedGenMed* (2006) 8(3):12.
- Biederman, J., Faraone, S. V., Keenan, K., et al. Further evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder. Patterns of comorbidity in probands and relatives psychiatrically and pediatrically referred samples. *Arch Gen Psychiatry* (1992) 49(9):728-38.
- Biederman, J., Faraone, S. V., Keenan, K., et al. Family-genetic and psychosocial risk factors in DSM-III attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* (1990a) 29(4):526-33.
- Biederman, J., Faraone, S. V., Keenan, K., et al. Evidence of familial association between attention deficit disorder and major affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* (1991a) 48(7):633-42.
- Biederman, J., Faraone, S. V., Knee, D., et al. Retrospective assessment of DSM-III attention deficit disorder in nonreferred individuals. *J Clin Psychiatry* (1990b) 51(3):102-6.

- Biederman, J., Faraone, S. V., Mick, E., et al. High risk for attention deficit hyperactivity disorder among children of parents with childhood onset of the disorder: a pilot study. *Am J Psychiatry* (1995a) 152(3):431-5.
- Biederman, J., Faraone, S. V., Monuteaux, M. C., et al. Gender effects on attention-deficit/hyperactivity disorder in adults, revisited. *Biol Psychiatry* (2004) 55(7):692-700.
- Biederman, J., Faraone, S. V., Spencer, T., et al. Gender differences in a sample of adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res* (1994) 53(1):13-29.
- Biederman, J., Faraone, S. V., Spencer, T., et al. Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* (1993b) 150(12):1792-8.
- Biederman, J., Faraone, S. V., Spencer, T. J., et al. Functional impairments in adults with self-reports of diagnosed ADHD: A controlled study of 1001 adults in the community. *J Clin Psychiatry* (2006a) 67(4):524-40.
- Biederman, J., Faraone, S. V., Taylor, A., et al. Diagnostic continuity between child and adolescent ADHD: findings from a longitudinal clinical sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* (1998a) 37(3):305-13.
- Biederman, J., Kwon, A., Aleardi, M., et al. Absence of gender effects on attention deficit hyperactivity disorder: findings in nonreferred subjects. *Am J Psychiatry* (2005a) 162(6):1083-9.
- Biederman, J., Makris, N., Valera, E. M., et al. Towards further understanding of the comorbidity between attention deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder: a MRI study of brain volumes. *Psychol Med* (2008) 38(7):1045-56.
- Biederman, J., Mick, E., and Faraone, S. V. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry* (2000) 157(5):816-8.
- Biederman, J., Mick, E., Spencer, T., et al. An open-label trial of OROS methylphenidate in adults with late-onset ADHD. *CNS Spectr* (2006b) 11(5):390-6.
- Biederman, J., Mick, E., Surman, C., et al. A randomized, placebo-controlled trial of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* (2006c) 59(9):829-35.
- Biederman, J., Mick, E. O., Surman, C., et al. Comparative acute efficacy and tolerability of OROS and immediate release formulations of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *BMC Psychiatry* (2007) 7:49.
- Biederman, J., Milberger, S., Faraone, S. V., et al. Family-environment risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. A test of Rutter's indicators of adversity. *Arch Gen Psychiatry* (1995b) 52(6):464-70.

- Biederman, J., Monuteaux, M. C., Mick, E., et al. Young adult outcome of attention deficit hyperactivity disorder: a controlled 10-year follow-up study. *Psychol Med* (2006d) 36(2):167-79.
- Biederman, J., Newcorn, J., and Sprich, S. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. *Am J Psychiatry* (1991b) 148(5):564-77.
- Biederman, J., Spencer, T. J., Wilens, T. E., et al. Long-term safety and effectiveness of mixed amphetamine salts extended release in adults with ADHD. *CNS Spectr* (2005b) 10(12 Suppl 20):16-25.
- Biederman, J., Wilens, T., Mick, E., et al. Psychoactive substance use disorders in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): effects of ADHD and psychiatric comorbidity. *Am J Psychiatry* (1995c) 152(11):1652-8.
- Biederman, J., Wilens, T., Mick, E., et al. Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder reduces risk for substance use disorder. *Pediatrics* (1999) 104(2):e20.
- Biederman, J., Wilens, T. E., Mick, E., et al. Does attention-deficit hyperactivity disorder impact the developmental course of drug and alcohol abuse and dependence? *Biol Psychiatry* (1998b) 44(4):269-73.
- Birnbaum, H. G., Kessler, R. C., Lowe, S. W., et al. Costs of attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD) in the US: excess costs of persons with ADHD and their family members in 2000. *Curr Med Res Opin* (2005) 21(2):195-206.
- Blesch, A., Grill, R. J., and Tuszynski, M. H. Neurotrophin gene therapy in CNS models of trauma and degeneration. *Prog Brain Res* (1998) 117:473-84.
- Boix, F., Qiao, S. W., Kolpus, T., et al. Chronic L-deprenyl treatment alters brain monoamine levels and reduces impulsiveness in an animal model of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Behav Brain Res* (1998) 94(1):153-62.
- Boonstra, A. M., Kooij, J. J., Buitelaar, J. K., et al. An exploratory study of the relationship between four candidate genes and neurocognitive performance in adult ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (2008) 147(3):397-402.
- Boonstra, A. M., Kooij, J. J., Oosterlaan, J., et al. Hyperactive night and day? Actigraphy studies in adult ADHD: a baseline comparison and the effect of methylphenidate. *Sleep* (2007) 30(4):433-42.
- Boonstra, A. M., Oosterlaan, J., Sergeant, J. A., et al. Executive functioning in adult ADHD: a meta-analytic review. *Psychol Med* (2005) 35(8):1097-108.
- Borland, B. L., and Heckman, H. K. Hyperactive boys and their brothers. A 25-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* (1976) 33(6):669-75.

- Bosch, R., Ramos-Quiroga, J. A., Nogueira, M., et al. Spanish validation of the Adult ADHD Rating Scale: relevance of subtypes. Presented at conference, "American Psychiatry Association. Annual Meeting." San Francisco, 2009.
- Bosch, R., Ramos-Quiroga, J. A., Valero, S., et al. Validación de la versión española de la CAARS en una muestra clínica de adultos con trastorno por déficit de atención con hiperactividad: validez interna y fiabilidad interna. Presented at conference, "XI Congreso Nacional de Psiquiatría." Santiago de Compostela 2008.
- Bouffard, R., Hechtman, L., Minde, K., et al. The efficacy of 2 different dosages of methylphenidate in treating adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Can J Psychiatry* (2003) 48(8):546-54.
- Bouwknicht, J. A., Hijzen, T. H., van der Gugten, J., et al. Absence of 5-HT(1B) receptors is associated with impaired impulse control in male 5-HT(1B) knockout mice. *Biol Psychiatry* (2001) 49(7):557-68.
- Bradley, C. The behavior of children receiving benzedrine. *Am J Psychiatry* (1937) 94:577-585.
- Brookes, K., Xu, X., Chen, W., et al. The analysis of 51 genes in DSM-IV combined type attention deficit hyperactivity disorder: association signals in DRD4, DAT1 and 16 other genes. *Mol Psychiatry* (2006a) 11(10):934-53.
- Brookes, K. J., Mill, J., Guindalini, C., et al. A common haplotype of the dopamine transporter gene associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and interacting with maternal use of alcohol during pregnancy. *Arch Gen Psychiatry* (2006b) 63(1):74-81.
- Bruggemann, D., Sobanski, E., Alm, B., et al. No association between a common haplotype of the 6 and 10-repeat alleles in intron 8 and the 3'UTR of the DAT1 gene and adult attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet* (2007) 17(2):121.
- Brus, R., Nowak, P., Szkilnik, R., et al. Serotonergics attenuate hyperlocomotor activity in rats. Potential new therapeutic strategy for hyperactivity. *Neurotox Res* (2004) 6(4):317-25.
- Bush, G., Frazier, J. A., Rauch, S. L., et al. Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the Counting Stroop. *Biol Psychiatry* (1999) 45(12):1542-52.
- Bush, G., Spencer, T. J., Holmes, J., et al. Functional magnetic resonance imaging of methylphenidate and placebo in attention-deficit/hyperactivity disorder during the multi-source interference task. *Arch Gen Psychiatry* (2008) 65(1):102-14.
- Bush, G., Valera, E. M., and Seidman, L. J. Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and suggested future directions. *Biol Psychiatry* (2005) 57(11):1273-84.

- Button, T. M., Thapar, A., and McGuffin, P. Relationship between antisocial behaviour, attention-deficit hyperactivity disorder and maternal prenatal smoking. *Br J Psychiatry* (2005) 187:155-60.
- Cadoret, R. J., Langbehn, D., Caspers, K., et al. Associations of the serotonin transporter promoter polymorphism with aggressivity, attention deficit, and conduct disorder in an adoptee population. *Compr Psychiatry* (2003) 44(2):88-101.
- Cantwell, D. P. Psychiatric illness in the families of hyperactive children. *Arch Gen Psychiatry* (1972) 27(3):414-7.
- Cantwell, D. P. Genetics of hyperactivity. *J Child Psychol Psychiatry* (1975) 16:261-264.
- Carmona, S., Vilarroya, O., Bielsa, A., et al. Global and regional gray matter reductions in ADHD: a voxel-based morphometric study. *Neurosci Lett* (2005) 389(2):88-93.
- Carpentier, P. J., de Jong, C. A., Dijkstra, B. A., et al. A controlled trial of methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders. *Addiction* (2005) 100(12):1868-74.
- Caspi, A., Langley, K., Milne, B., et al. A replicated molecular genetic basis for subtyping antisocial behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* (2008) 65(2):203-10.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* (2003) 301(5631):386-9.
- Castellanos, F. X., Elia, J., Kruesi, M. J., et al. Cerebrospinal fluid monoamine metabolites in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res* (1994a) 52(3):305-16.
- Castellanos, F. X., Giedd, J. N., Eckburg, P., et al. Quantitative morphology of the caudate nucleus in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* (1994b) 151(12):1791-6.
- Castellanos, F. X., Giedd, J. N., Marsh, W. L., et al. Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* (1996) 53(7):607-16.
- Castellanos, F. X., Lee, P. P., Sharp, W., et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Jama* (2002) 288(14):1740-8.
- Castellanos, F. X., Sharp, W. S., Gottesman, R. F., et al. Anatomic brain abnormalities in monozygotic twins discordant for attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* (2003) 160(9):1693-6.
- Castells, X., Casas, M., Vidal, X., et al. Efficacy of central nervous system stimulant treatment for cocaine dependence: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Addiction* (2007) 102(12):1871-87.

- Castells, X., Ramos-Quiroga, J. A., Escuder, G., et al. *Los fármacos estimulantes en el tratamiento del TDAH*. Laertes, 2004.
- Claude, D., and Firestone, P. The development of ADHD boys: a 12-year follow-up. *Canadian Journal of Behavioural Science* (1995) 27:226-249.
- Claxton, A. J., Cramer, J., and Pierce, C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* (2001) 23(8):1296-310.
- Claycomb, C. D., Ryan, J. J., Miller, L. J., et al. Relationships among attention deficit hyperactivity disorder, induced labor, and selected physiological and demographic variables. *J Clin Psychol* (2004) 60(6):689-93.
- Clements, S. D., and Peters, J. E. Minimal brain dysfunctions in the school-age child. Diagnosis and treatment. *Arch Gen Psychiatry* (1962) 6:185-97.
- Collins, S. L., Levin, F. R., Foltin, R. W., et al. Response to cocaine, alone and in combination with methylphenidate, in cocaine abusers with ADHD. *Drug Alcohol Depend* (2006) 82(2):158-67.
- Comings, D. E., Gade-Andavolu, R., Gonzalez, N., et al. Multivariate analysis of associations of 42 genes in ADHD, ODD and conduct disorder. *Clin Genet* (2000) 58(1):31-40.
- Compan, V., Zhou, M., Grailhe, R., et al. Attenuated response to stress and novelty and hypersensitivity to seizures in 5-HT₄ receptor knock-out mice. *J Neurosci* (2004) 24(2):412-9.
- Conner, A. C., Kissling, C., Hodges, E., et al. Neurotrophic factor-related gene polymorphisms and adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) score in a high-risk male population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (2008) 147B(8):1476-80.
- Conners, C. K., Erhardt, D., Epstein, J. N., et al. Self-ratings of ADHD symptoms in adults I: Factor structure and normative data. *Journal of Attention Disorders* (1999) 3(3):141-151.
- Conners, C. K., Erhardt, D., and Saprrow, M. A. Conners' Adult ADHD Rating Scales (CAARS). *Archives of Clinical Neuropsychology* (2003) 18:431-437.
- Connor, B., and Dragunow, M. The role of neuronal growth factors in neurodegenerative disorders of the human brain. *Brain Res Brain Res Rev* (1998) 27(1):1-39.
- Cook, E. H., Jr., Stein, M. A., Krasowski, M. D., et al. Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Hum Genet* (1995) 56(4):993-8.
- Cowles, B. J. Lisdexamfetamine for Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (April). *Ann Pharmacother* (2009).
- Cunningham, L., Cadoret, R. J., Loftus, R., et al. Studies of adoptees from psychiatrically disturbed biological parents: psychiatric conditions in childhood and adolescence. *Br J Psychiatry* (1975) 126:534-49.

- Curran, S., Purcell, S., Craig, I., et al. The serotonin transporter gene as a QTL for ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (2005) 134B(1):42-7.
- Chamberlain, S. R., Del Campo, N., Dowson, J., et al. Atomoxetine improved response inhibition in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* (2007) 62(9):977-84.
- Chamberlain, S. R., Hampshire, A., Muller, U., et al. Atomoxetine modulates right inferior frontal activation during inhibitory control: a pharmacological functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* (2009) 65(7):550-5.
- Chao, C. Y., Gau, S. S., Mao, W. C., et al. Relationship of attention-deficit-hyperactivity disorder symptoms, depressive/anxiety symptoms, and life quality in young men. *Psychiatry Clin Neurosci* (2008) 62(4):421-6.
- Chess, S. Diagnosis and treatment of the hyperactive child. *N Y State J Med* (1960) 60:2379-85.
- Cheuk, D. K., and Wong, V. Meta-analysis of association between a catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder. *Behav Genet* (2006) 36(5):651-9.
- Chronis-Tuscano, A., Seymour, K. E., Stein, M. A., et al. Efficacy of osmotic-release oral system (OROS) methylphenidate for mothers with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): preliminary report of effects on ADHD symptoms and parenting. *J Clin Psychiatry* (2008) 69(12):1938-47.
- Daigre, C., Ramos-Quiroga, J. A., Valero, S., et al. Cuestionario autoinformado de cribado de TDAH ASRS-v1.1 en adultos en tratamiento por trastornos por uso de sustancias. *Actas Esp Psiquiatr* (en prensa).
- Davids, E., Kis, B., Specka, M., et al. A pilot clinical trial of oxcarbazepine in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* (2006) 30(6):1033-8.
- Davidson, M. A. ADHD in adults: a review of the literature. *J Atten Disord* (2008) 11(6):628-41.
- de Graaf, R., Kessler, R. C., Fayyad, J., et al. The prevalence and effects of adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on the performance of workers: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. *Occup Environ Med* (2008) 65(12):835-42.
- De Luca, V., Muglia, P., Vincent, J. B., et al. Adrenergic alpha 2C receptor genomic organization: association study in adult ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (2004) 127B(1):65-7.
- Denhoff, E., Laufer, M. W., and Solomons, G. Hyperkinetic impulse disorder in children's behavior problems. *Psychosom Med* (1957) 19(1):38-49.

- Derks, E. M., Hudziak, J. J., Dolan, C. V., et al. Genetic and environmental influences on the relation between attention problems and attention deficit hyperactivity disorder. *Behav Genet* (2008) 38(1):11-23.
- Dias, G., Mattos, P., Coutinho, G., et al. Agreement rates between parent and self-report on past ADHD symptoms in an adult clinical sample. *J Atten Disord* (2008) 12(1):70-5.
- Dluzen, D. E., Gao, X., Story, G. M., et al. Evaluation of nigrostriatal dopaminergic function in adult +/+ and +/- BDNF mutant mice. *Exp Neurol* (2001) 170(1):121-8.
- Domschke, K., Sheehan, K., Lowe, N., et al. Association analysis of the monoamine oxidase A and B genes with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in an Irish sample: preferential transmission of the MAO-A 941G allele to affected children. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (2005) 134B(1):110-4.
- Dorrego, M. F., Canevaro, L., Kuzis, G., et al. A randomized, double-blind, crossover study of methylphenidate and lithium in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: preliminary findings. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* (2002) 14(3):289-95.
- Dorval, K. M., Wigg, K. G., Crosbie, J., et al. Association of the glutamate receptor subunit gene GRIN2B with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Genes Brain Behav* (2007) 6(5):444-52.
- Dougherty, D. D., Bonab, A. A., Spencer, T. J., et al. Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet* (1999) 354(9196):2132-3.
- Douglas, V. I. Stop, look, and listen: The problem of sustained attention and impulse control in hyperactive and normal children. *Canadian Journal of Behavioural Science* (1972) 4:259-282.
- Douglas, V. I., Parry, P., Marton, P., et al. Assessment of a cognitive training program for hyperactive children. *J Abnorm Child Psychol* (1976) 4(4):389-410.
- Downey, K. K., Stelson, F. W., Pomerleau, O. F., et al. Adult attention deficit hyperactivity disorder: psychological test profiles in a clinical population. *J Nerv Ment Dis* (1997) 185(1):32-8.
- Dreber, A., Apicellac, C., Dan, L., et al. The 7R polymorphism in the dopamine receptor D4 gene (DRD4) is associated with financial risk taking in men. *Evolution and Human Behavior* (2009) 30:85-92.
- Dresel, S., Krause, J., Krause, K. H., et al. Attention deficit hyperactivity disorder: binding of [99mTc]TRODAT-1 to the dopamine transporter before and after methylphenidate treatment. *Eur J Nucl Med* (2000) 27(10):1518-24.
- DuPaul, G., Power, T., Anastopoulos, A., et al. *ADHD Rating Scales, IV: Checklists, Norms, and Clinical Interpretation*. Guilford Press., 1998.

- DuPaul, G. J., Schachar, R. S., Weyandt, L. L., et al. Self-report of ADHD symptoms in university students: cross-gender and cross-national prevalence. *J Learn Disabil* (2001) 34(4):370-9.
- Durston, S., Fossella, J. A., Casey, B. J., et al. Differential effects of DRD4 and DAT1 genotype on fronto-striatal gray matter volumes in a sample of subjects with attention deficit hyperactivity disorder, their unaffected siblings, and controls. *Mol Psychiatry* (2005) 10(7):678-85.
- Durston, S., Hulshoff Pol, H. E., Schnack, H. G., et al. Magnetic resonance imaging of boys with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* (2004) 43(3):332-40.
- Dwoskin, L. P., Rauhut, A. S., King-Pospisil, K. A., et al. Review of the pharmacology and clinical profile of bupropion, an antidepressant and tobacco use cessation agent. *CNS Drug Rev* (2006) 12(3-4):178-207.
- Eagle, D. M., Lehmann, O., Theobald, D. E., et al. Serotonin depletion impairs waiting but not stop-signal reaction time in rats: implications for theories of the role of 5-HT in behavioral inhibition. *Neuropsychopharmacology* (2009) 34(5):1311-21.
- Eakin, L., Minde, K., Hechtman, L., et al. The marital and family functioning of adults with ADHD and their spouses. *J Atten Disord* (2004) 8(1):1-10.
- Eide, F. F., Vining, E. R., Eide, B. L., et al. Naturally occurring truncated trkB receptors have dominant inhibitory effects on brain-derived neurotrophic factor signaling. *J Neurosci* (1996) 16(10):3123-9.
- Epstein, J., Johnson, D., and Conners, K. *Conners Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV*. Multi-Health Systems, 1999.
- Epstein, J. N., and Kollins, S. H. Psychometric properties of an adult ADHD diagnostic interview. *J Atten Disord* (2006) 9(3):504-14.
- Ernst, M., Zametkin, A. J., Matochik, J. A., et al. DOPA decarboxylase activity in attention deficit hyperactivity disorder adults. A [fluorine-18]fluorodopa positron emission tomographic study. *J Neurosci* (1998) 18(15):5901-7.
- Ernst, M., Zametkin, A. J., Matochik, J. A., et al. High midbrain [18F]DOPA accumulation in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* (1999) 156(8):1209-15.
- Ettinger, U., Joober, R., R, D. E. G., et al. Schizotypy, attention deficit hyperactivity disorder, and dopamine genes. *Psychiatry Clin Neurosci* (2006) 60(6):764-7.
- Eyestone, L. L., and Howell, R. J. An epidemiological study of attention-deficit hyperactivity disorder and major depression in a male prison population. *Bull Am Acad Psychiatry Law* (1994) 22(2):181-93.

- Fallu, A., Richard, C., Prinzo, R., et al. Does OROS-methylphenidate improve core symptoms and deficits in executive function? Results of an open-label trial in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Curr Med Res Opin* (2006) 22(12):2557-66.
- Faraone, S. V. Genetics of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* (2004) 27(2):303-21.
- Faraone, S. V., and Biederman, J. Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* (1998) 44(10):951-8.
- Faraone, S. V., Biederman, J., Doyle, A., et al. Neuropsychological studies of late onset and subthreshold diagnoses of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* (2006a) 60(10):1081-7.
- Faraone, S. V., Biederman, J., Feighner, J. A., et al. Assessing symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: which is more valid? *J Consult Clin Psychol* (2000a) 68(5):830-42.
- Faraone, S. V., Biederman, J., and Friedman, D. Validity of DSM-IV subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: a family study perspective. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* (2000b) 39(3):300-7.
- Faraone, S. V., Biederman, J., Keenan, K., et al. A family-genetic study of girls with DSM-III attention deficit disorder. *Am J Psychiatry* (1991) 148(1):112-7.
- Faraone, S. V., Biederman, J., and Mick, E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med* (2006b) 36(2):159-65.
- Faraone, S. V., Biederman, J., and Monuteaux, M. C. Toward guidelines for pedigree selection in genetic studies of attention deficit hyperactivity disorder. *Genet Epidemiol* (2000c) 18(1):1-16.
- Faraone, S. V., Biederman, J., and Monuteaux, M. C. Attention deficit hyperactivity disorder with bipolar disorder in girls: further evidence for a familial subtype? *J Affect Disord* (2001a) 64(1):19-26.
- Faraone, S. V., Biederman, J., Spencer, T., et al. Diagnosing adult attention deficit hyperactivity disorder: are late onset and subthreshold diagnoses valid? *Am J Psychiatry* (2006c) 163(10):1720-9; quiz 1859.
- Faraone, S. V., Biederman, J., Spencer, T., et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: an overview. *Biol Psychiatry* (2000d) 48(1):9-20.
- Faraone, S. V., Biederman, J., Weber, W., et al. Psychiatric, neuropsychological, and psychosocial features of DSM-IV subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a clinically referred sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* (1998) 37(2):185-93.

- Faraone, S. V., Biederman, J., Weiffenbach, B., et al. Dopamine D4 gene 7-repeat allele and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* (1999a) 156(5):768-70.
- Faraone, S. V., Biederman, J., and Zimmerman, B. An analysis of patient adherence to treatment during a 1-year, open-label study of OROS methylphenidate in children with ADHD. *J Atten Disord* (2007a) 11(2):157-66.
- Faraone, S. V., and Doyle, A. E. Genetic influences on attention deficit hyperactivity disorder. *Curr Psychiatry Rep* (2000) 2(2):143-6.
- Faraone, S. V., Doyle, A. E., Lasky-Su, J., et al. Linkage analysis of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (2008) 147B(8):1387-91.
- Faraone, S. V., Doyle, A. E., Mick, E., et al. Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D(4) receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* (2001b) 158(7):1052-7.
- Faraone, S. V., and Khan, S. A. Candidate gene studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* (2006) 67 Suppl 8:13-20.
- Faraone, S. V., Kunwar, A., Adamson, J., et al. Personality traits among ADHD adults: implications of late-onset and subthreshold diagnoses. *Psychol Med* (2009) 39(4):685-93.
- Faraone, S. V., Perlis, R. H., Doyle, A. E., et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* (2005) 57(11):1313-23.
- Faraone, S. V., Sergeant, J., Gillberg, C., et al. The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry* (2003) 2(2):104-113.
- Faraone, S. V., Short, E. J., Biederman, J., et al. Efficacy of Adderall and methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a drug-placebo and drug-drug response curve analysis of a naturalistic study. *Int J Neuropsychopharmacol* (2002) 5(2):121-9.
- Faraone, S. V., Spencer, T., Aleardi, M., et al. Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol* (2004a) 24(1):24-9.
- Faraone, S. V., Spencer, T. J., Montano, C. B., et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: a survey of current practice in psychiatry and primary care. *Arch Intern Med* (2004b) 164(11):1221-6.
- Faraone, S. V., Tsuang, D., and Tsuang, M. T. *Genetics and mental disorders: a guide for students, clinicians, and researchers*. Guilford Press 1999b.
- Faraone, S. V., and Upadhyaya, H. P. The effect of stimulant treatment for ADHD on later substance abuse and the potential for medication misuse, abuse, and diversion. *J Clin Psychiatry* (2007) 68(11):e28.

- Faraone, S. V., Wilens, T. E., Petty, C., et al. Substance use among ADHD adults: implications of late onset and subthreshold diagnoses. *Am J Addict* (2007b) 16 Suppl 1:24-32; quiz 33-4.
- Fayyad, J., De Graaf, R., Kessler, R., et al. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry* (2007) 190:402-9.
- Ferdinand, R. F., van der Ende, J., and Verhulst, F. C. Parent-adolescent disagreement regarding psychopathology in adolescents from the general population as a risk factor for adverse outcome. *J Abnorm Psychol* (2004) 113(2):198-206.
- Findling, R. L., Greenhill, L. L., McNamara, N. K., et al. Venlafaxine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* (2007) 17(4):433-45.
- Findling, R. L., Schwartz, M. A., Flannery, D. J., et al. Venlafaxine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: an open clinical trial. *J Clin Psychiatry* (1996) 57(5):184-9.
- Fischer, M., Barkley, R. A., Smallish, L., et al. Hyperactive children as young adults: driving abilities, safe driving behavior, and adverse driving outcomes. *Accid Anal Prev* (2007) 39(1):94-105.
- Fleckenstein, A. E., Volz, T. J., Riddle, E. L., et al. New insights into the mechanism of action of amphetamines. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* (2007) 47:681-98.
- Flory, K., Molina, B. S., Pelham, W. E., Jr., et al. Childhood ADHD predicts risky sexual behavior in young adulthood. *J Clin Child Adolesc Psychol* (2006) 35(4):571-7.
- Franke, B., Hoogman, M., Arias Vasquez, A., et al. Association of the dopamine transporter (SLC6A3/DAT1) gene 9-6 haplotype with adult ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (2008) 147B(8):1576-9.
- Frazier, T. W., Demaree, H. A., and Youngstrom, E. A. Meta-analysis of intellectual and neuropsychological test performance in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychology* (2004) 18(3):543-55.
- Frick, P. J., Lahey BB, Christ MG, Green S History of childhood behavior problems in biological relatives of boys with attention deficit hyperactivity disorder and conduct disorder *J Clin Child Psychol* (1991) 20:445-451.
- Fried, R., Petty, C. R., Surman, C. B., et al. Characterizing impaired driving in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A controlled study. *J Clin Psychiatry* (2006) 67(4):567-74.
- Friedel, S., Horro, F. F., Wermter, A. K., et al. Mutation screen of the brain derived neurotrophic factor gene (BDNF): identification of several genetic variants and association studies in patients with obesity, eating disorders, and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (2005) 132B(1):96-9.

- Friedman, W. J., Black, I. B., and Kaplan, D. R. Distribution of the neurotrophins brain-derived neurotrophic factor, neurotrophin-3, and neurotrophin-4/5 in the postnatal rat brain: an immunocytochemical study. *Neuroscience* (1998) 84(1):101-14.
- Fung, Y. K., and Lau, Y. S. Effects of prenatal nicotine exposure on rat striatal dopaminergic and nicotinic systems. *Pharmacol Biochem Behav* (1989) 33(1):1-6.
- Gainetdinov, R. R., Wetsel, W. C., Jones, S. R., et al. Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. *Science* (1999) 283(5400):397-401.
- Gittelman, R., Mannuzza, S., Shenker, R., et al. Hyperactive boys almost grown up. I. Psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* (1985) 42(10):937-47.
- Goodman, D. W. The consequences of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *J Psychiatr Pract* (2007) 13(5):318-27.
- Goodman, D. W., Ginsberg, L., Weisler, R. H., et al. An interim analysis of the Quality of Life, Effectiveness, Safety, and Tolerability (QU.E.S.T.) evaluation of mixed amphetamine salts extended release in adults with ADHD. *CNS Spectr* (2005) 10(12 Suppl 20):26-34.
- Goodman, R., and Stevenson, J. A twin study of hyperactivity--I. An examination of hyperactivity scores and categories derived from Rutter teacher and parent questionnaires. *J Child Psychol Psychiatry* (1989a) 30(5):671-89.
- Goodman, R., and Stevenson, J. A twin study of hyperactivity--II. The aetiological role of genes, family relationships and perinatal adversity. *J Child Psychol Psychiatry* (1989b) 30(5):691-709.
- Gray, J., Yeo, G. S., Cox, J. J., et al. Hyperphagia, severe obesity, impaired cognitive function, and hyperactivity associated with functional loss of one copy of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Diabetes* (2006) 55(12):3366-71.
- Grevet, E. H., Bau, C. H., Salgado, C. A., et al. Lack of gender effects on subtype outcomes in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: support for the validity of subtypes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2006) 256(5):311-9.
- Grevet, E. H., Marques, F. Z., Salgado, C. A., et al. Serotonin transporter gene polymorphism and the phenotypic heterogeneity of adult ADHD. *J Neural Transm* (2007) 114(12):1631-6.
- Gualtieri, C. T., Ondrusek, M. G., and Finley, C. Attention deficit disorders in adults. *Clin Neuropharmacol* (1985) 8(4):343-56.
- Guimaraes, A. P., Zeni, C., Polanczyk, G. V., et al. Serotonin genes and attention deficit/hyperactivity disorder in a Brazilian sample: preferential transmission of the HTR2A 452His allele to affected boys. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (2007) 144B(1):69-73.

- Haber, S. N., Fudge, J. L., and McFarland, N. R. Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *J Neurosci* (2000) 20(6):2369-82.
- Hale, T. S., Hariri, A. R., and McCracken, J. T. Attention-deficit/hyperactivity disorder: perspectives from neuroimaging. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* (2000) 6(3):214-9.
- Halford, J. C., and Blundell, J. E. Separate systems for serotonin and leptin in appetite control. *Ann Med* (2000) 32(3):222-32.
- Halperin, J. M., Newcorn, J. H., Schwartz, S. T., et al. Age-related changes in the association between serotonergic function and aggression in boys with ADHD. *Biol Psychiatry* (1997) 41(6):682-9.
- Hall, F. S., Drongova, J., Goeb, M., et al. Reduced behavioral effects of cocaine in heterozygous brain-derived neurotrophic factor (BDNF) knockout mice. *Neuropsychopharmacology* (2003) 28(8):1485-90.
- Hallbook, F., Ibanez, C. F., and Persson, H. Evolutionary studies of the nerve growth factor family reveal a novel member abundantly expressed in *Xenopus* ovary. *Neuron* (1991) 6(5):845-58.
- Halleland, H., Lundervold, A. J., Halmoy, A., et al. Association between Catechol O-methyltransferase (COMT) haplotypes and severity of hyperactivity symptoms in Adults. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (2008) 150B(3):403-410.
- Hallowell, E. M., and Ratey, J. J. *Driven to distraction* Pantheon 1994.
- Hart, E. L., Lahey, B. B., Loeber, R., et al. Developmental change in attention-deficit hyperactivity disorder in boys: a four-year longitudinal study. *J Abnorm Child Psychol* (1995) 23(6):729-49.
- Hartcollis, P. The syndrome of minimal dysfunction in young adult patients. *Bulletin of the Menninger Clinic* (1968) 32:102-114.
- Hawi, Z., Dring, M., Kirley, A., et al. Serotonergic system and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a potential susceptibility locus at the 5-HT(1B) receptor gene in 273 nuclear families from a multi-centre sample. *Mol Psychiatry* (2002) 7(7):718-25.
- Hawi, Z., Foley, D., Kirley, A., et al. Dopa decarboxylase gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): no evidence for association in the Irish population. *Mol Psychiatry* (2001) 6(4):420-4.
- Hay, D. A., Bennett, K. S., Levy, F., et al. A twin study of attention-deficit/hyperactivity disorder dimensions rated by the strengths and weaknesses of ADHD-symptoms and normal-behavior (SWAN) scale. *Biol Psychiatry* (2007) 61(5):700-5.

- Hebebrand, J., Dempfle, A., Saar, K., et al. A genome-wide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in 155 German sib-pairs. *Mol Psychiatry* (2006) 11(2):196-205.
- Hechtman, L. Families of children with attention deficit hyperactivity disorder: a review. *Can J Psychiatry* (1996) 41(6):350-60.
- Hechtman, L., Weiss, G., and Metrakos, K. Hyperactive individuals as young adults: current and longitudinal electroencephalographic evaluation and its relation to outcome. *Can Med Assoc J* (1978) 118(8):919-21, 923.
- Hechtman, L., Weiss, G., and Perlman, T. Hyperactives as young adults: self-esteem and social skills. *Can J Psychiatry* (1980) 25(6):478-83.
- Hechtman, L., Weiss, G., Perlman, T., et al. Hyperactives as young adults: initial predictors of adult outcome. *J Am Acad Child Psychiatry* (1984) 23(3):250-60.
- Hedges, D., Reimherr, F. W., Rogers, A., et al. An open trial of venlafaxine in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychopharmacol Bull* (1995) 31(4):779-83.
- Heiligenstein, E., Conyers, L. M., Berns, A. R., et al. Preliminary normative data on DSM-IV attention deficit hyperactivity disorder in college students. *J Am Coll Health* (1998) 46(4):185-8.
- Heiser, P., Dempfle, A., Friedel, S., et al. Family-based association study of serotonergic candidate genes and attention-deficit/hyperactivity disorder in a German sample. *J Neural Transm* (2007) 114(4):513-21.
- Hercigonja Novkovic, V., Rudan, V., Pivac, N., et al. Platelet Serotonin Concentration in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neuropsychobiology* (2009) 59(1):17-22.
- Hesslinger, B., Tebartz van Elst, L., Mochan, F., et al. Attention deficit hyperactivity disorder in adults-early vs. late onset in a retrospective study. *Psychiatry Res* (2003) 119(3):217-23.
- Higgins, E. S. A comparative analysis of antidepressants and stimulants for the treatment of adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Fam Pract* (1999) 48(1):15-20.
- Hill, J. C., and Schoener, E. P. Age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* (1996) 153(9):1143-6.
- Huang, E. J., and Reichardt, L. F. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci* (2001) 24:677-736.
- Huessy, H. R. Letter: The adult hyperkinetic. *Am J Psychiatry* (1974) 131(6):724-5.
- Hunnerkopf, R., Strobel, A., Gutknecht, L., et al. Interaction between BDNF Val66Met and dopamine transporter gene variation influences anxiety-related traits. *Neuropsychopharmacology* (2007) 32(12):2552-60.

- Hurtig, T., Ebeling, H., Taanila, A., et al. ADHD and comorbid disorders in relation to family environment and symptom severity. *Eur Child Adolesc Psychiatry* (2007) 16(6):362-9.
- Inkster, B., Muglia, P., Jain, U., et al. Linkage disequilibrium analysis of the dopamine beta-hydroxylase gene in persistent attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet* (2004) 14(2):117-20.
- Ip, N. Y., Li, Y. P., van de Stadt, I., et al. Ciliary neurotrophic factor enhances neuronal survival in embryonic rat hippocampal cultures. *J Neurosci* (1991) 11(10):3124-34.
- Jacob, C. P., Romanos, J., Dempfle, A., et al. Co-morbidity of adult attention-deficit/hyperactivity disorder with focus on personality traits and related disorders in a tertiary referral center. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2007) 257(6):309-17.
- Jain, U., Hechtman, L., Weiss, M., et al. Efficacy of a novel biphasic controlled-release methylphenidate formula in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Clin Psychiatry* (2007) 68(2):268-77.
- Jasinski, D. R., Faries, D. E., Moore, R. J., et al. Abuse liability assessment of atomoxetine in a drug-abusing population. *Drug Alcohol Depend* (2008) 95(1-2):140-6.
- Jefferson, J. W., Pradko, J. F., and Muir, K. T. Bupropion for major depressive disorder: Pharmacokinetic and formulation considerations. *Clin Ther* (2005) 27(11):1685-95.
- Jensen, P. S., Martin, D., and Cantwell, D. P. Comorbidity in ADHD: implications for research, practice, and DSM-V. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* (1997) 36(8):1065-79.
- Jiang, S., Xin, R., Lin, S., et al. Linkage studies between attention-deficit hyperactivity disorder and the monoamine oxidase genes. *Am J Med Genet* (2001) 105(8):783-8.
- Jiang, S., Xin, R., Wu, X., et al. Association between attention deficit hyperactivity disorder and the DXS7 locus. *Am J Med Genet* (2000) 96(3):289-92.
- Johann, M., Bobbe, G., Putzhammer, A., et al. Comorbidity of alcohol dependence with attention-deficit hyperactivity disorder: differences in phenotype with increased severity of the substance disorder, but not in genotype (serotonin transporter and 5-hydroxytryptamine-2c receptor). *Alcohol Clin Exp Res* (2003) 27(10):1527-34.
- Johansson, S., Halleland, H., Halmoy, A., et al. Genetic analyses of dopamine related genes in adult ADHD patients suggest an association with the DRD5-microsatellite repeat, but not with DRD4 or SLC6A3 VNTRs. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (2008) 147B(8):1470-5.
- Jonnakuty, C., and Gragnoli, C. What do we know about serotonin? *J Cell Physiol* (2008) 217(2):301-6.
- Kahn, R. S., Khoury, J., Nichols, W. C., et al. Role of dopamine transporter genotype and maternal prenatal smoking in childhood hyperactive-impulsive, inattentive, and oppositional behaviors. *J Pediatr* (2003) 143(1):104-10.

- Kapur, S., and Remington, G. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry* (1996) 153(4):466-76.
- Karam, R. G., Bau, C. H., Salgado, C. A., et al. Late-onset ADHD in adults: milder, but still dysfunctional. *J Psychiatr Res* (2009) 43(7):697-701.
- Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D., et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* (1997) 36(7):980-8.
- Keck, P. E., Jr., McElroy, S. L., Strakowski, S. M., et al. 12-month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry* (1998) 155(5):646-52.
- Kent, L., Doerry, U., Hardy, E., et al. Evidence that variation at the serotonin transporter gene influences susceptibility to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): analysis and pooled analysis. *Mol Psychiatry* (2002) 7(8):908-12.
- Kent, L., Green, E., Hawi, Z., et al. Association of the paternally transmitted copy of common Valine allele of the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene with susceptibility to ADHD. *Mol Psychiatry* (2005) 10(10):939-43.
- Keren, M., Manor, I., and Tyano, S. [Attention deficit disorder in the preschool years: its characteristics and course from infancy to toddlerhood]. *Harefuah* (2001) 140(11):1021-5, 1118.
- Kernie, S. G., Liebl, D. J., and Parada, L. F. BDNF regulates eating behavior and locomotor activity in mice. *Embo J* (2000) 19(6):1290-300.
- Kessler, R. C., Adler, L., Ames, M., et al. The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population. *Psychol Med* (2005a) 35(2):245-56.
- Kessler, R. C., Adler, L., Barkley, R., et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* (2006) 163(4):716-23.
- Kessler, R. C., Adler, L. A., Barkley, R., et al. Patterns and predictors of attention-deficit/hyperactivity disorder persistence into adulthood: results from the national comorbidity survey replication. *Biol Psychiatry* (2005b) 57(11):1442-51.
- Kessler, R. C., Adler, L. A., Gruber, M. J., et al. Validity of the World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) Screener in a representative sample of health plan members. *Int J Methods Psychiatr Res* (2007) 16(2):52-65.
- Kessler, R. C., Chiu, W. T., Demler, O., et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* (2005c) 62(6):617-27.

- Kim, J. W., Waldman, I. D., Faraone, S. V., et al. Investigation of parent-of-origin effects in ADHD candidate genes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (2007a) 144B(6):776-80.
- Kim, J. W., Waldman, I. D., Faraone, S. V., et al. Investigation of parent-of-origin effects in ADHD candidate genes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (2007b).
- Kim, S. J., Badner, J., Cheon, K. A., et al. Family-based association study of the serotonin transporter gene polymorphisms in Korean ADHD trios. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (2005) 139B(1):14-8.
- Kimchi-Sarfaty, C., Oh, J. M., Kim, I. W., et al. A "silent" polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity. *Science* (2007) 315(5811):525-8.
- Kirley, A., Hawi, Z., Daly, G., et al. Dopaminergic system genes in ADHD: toward a biological hypothesis. *Neuropsychopharmacology* (2002) 27(4):607-19.
- Kissling, C., Retz, W., Wiemann, S., et al. A polymorphism at the 3'-untranslated region of the CLOCK gene is associated with adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (2008) 147(3):333-8.
- Klein, R., Nanduri, V., Jing, S. A., et al. The trkB tyrosine protein kinase is a receptor for brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3. *Cell* (1991) 66(2):395-403.
- Knobel, H., Alonso, J., Casado, J. L., et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *Aids* (2002) 16(4):605-13.
- Knopik, V. S. Maternal smoking during pregnancy and child outcomes: real or spurious effect? *Dev Neuropsychol* (2009) 34(1):1-36.
- Knouse, L. E., Bagwell, C. L., Barkley, R. A., et al. Accuracy of self-evaluation in adults with ADHD: evidence from a driving study. *J Atten Disord* (2005) 8(4):221-34.
- Knouse, L. E., Mitchell, J. T., Brown, L. H., et al. The expression of adult ADHD symptoms in daily life: an application of experience sampling methodology. *J Atten Disord* (2008) 11(6):652-63.
- Kobayashi, S., Ogren, S. O., Ebendal, T., et al. Intraventricular injection of NGF, but not BDNF, induces rapid motor activation that is inhibited by nicotinic receptor antagonists. *Exp Brain Res* (1997) 116(2):315-25.
- Koesters, M., Becker, T., Kilian, R., et al. Limits of meta-analysis: methylphenidate in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychopharmacol* (2008).
- Kooij, J. J. *ADHD in adults. Clinical studies on assessment and treatment*. Radboud University Nijmegen, 2006.

- Kooij, J. J., Aeckerlin, L. P., and Buitelaar, J. K. [Functioning, comorbidity and treatment of 141 adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) at a psychiatric outpatient department]. *Ned Tijdschr Geneeskd* (2001) 145(31):1498-501.
- Kooij, J. J., Buitelaar, J. K., van den Oord, E. J., et al. Internal and external validity of attention-deficit hyperactivity disorder in a population-based sample of adults. *Psychol Med* (2005) 35(6):817-27.
- Kooij, J. J., Burger, H., Boonstra, A. M., et al. Efficacy and safety of methylphenidate in 45 adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. A randomized placebo-controlled double-blind cross-over trial. *Psychol Med* (2004) 34(6):973-82.
- Kooij, J. S., Boonstra, A. M., Vermeulen, S. H., et al. Response to methylphenidate in adults with ADHD is associated with a polymorphism in SLC6A3 (DAT1). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (2008) 147B(2):201-8.
- Krause, J., Dresel, S. H., Krause, K. H., et al. Striatal dopamine transporter availability and DAT-1 gene in adults with ADHD: no higher DAT availability in patients with homozygosity for the 10-repeat allele. *World J Biol Psychiatry* (2006) 7(3):152-7.
- Krause, K. H., Dresel, S. H., Krause, J., et al. Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. *Neurosci Lett* (2000) 285(2):107-10.
- Krause, K. H., Krause, J., and Trott, G. E. [Hyperkinetic syndrome (attention deficit-/hyperactivity disorder) in adulthood]. *Nervenarzt* (1998) 69(7):543-56.
- Krause, K. H., Krause, J., and Trott, G. E. [Diagnosis and therapy of attention deficit-/hyperkinetic disorder in adulthood]. *Dtsch Med Wochenschr* (1999) 124(44):1309-13.
- Kuntsi, J., Rijdsdijk, F., Ronald, A., et al. Genetic influences on the stability of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms from early to middle childhood. *Biol Psychiatry* (2005) 57(6):647-54.
- Kuperman, S., Perry, P. J., Gaffney, G. R., et al. Bupropion SR vs. methylphenidate vs. placebo for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Ann Clin Psychiatry* (2001) 13(3):129-34.
- Lahey, B. B., Applegate, B., McBurnett, K., et al. DSM-IV field trials for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry* (1994) 151(11):1673-85.
- Lahey, B. B., and Carlson, C. L. Validity of the diagnostic category of attention deficit disorder without hyperactivity: a review of the literature. *J Learn Disabil* (1991) 24(2):110-20.

- LaHoste, G. J., Swanson, J. M., Wigal, S. B., et al. Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* (1996) 1(2):121-4.
- Lambert, N. M. Adolescent outcomes for hyperactive children. Perspectives on general and specific patterns of childhood risk for adolescent educational, social, and mental health problems. *Am Psychol* (1988) 43(10):786-99.
- Laneve, P., Di Marcotullio, L., Gioia, U., et al. The interplay between microRNAs and the neurotrophin receptor tropomyosin-related kinase C controls proliferation of human neuroblastoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2007) 104(19):7957-62.
- Langley, K., Holmans, P. A., van den Bree, M. B., et al. Effects of low birth weight, maternal smoking in pregnancy and social class on the phenotypic manifestation of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and associated antisocial behaviour: investigation in a clinical sample. *BMC Psychiatry* (2007) 7:26.
- Langley, K., Payton, A., Hamshere, M. L., et al. No evidence of association of two 5HT transporter gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet* (2003) 13(2):107-10.
- Langley, K., Rice, F., van den Bree, M. B., et al. Maternal smoking during pregnancy as an environmental risk factor for attention deficit hyperactivity disorder behaviour. A review. *Minerva Pediatr* (2005) 57(6):359-71.
- Langley, K., Turic, D., Rice, F., et al. Testing for gene x environment interaction effects in attention deficit hyperactivity disorder and associated antisocial behavior. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (2008) 147B(1):49-53.
- Lanktree, M., Squassina, A., Krinsky, M., et al. Association study of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and LIN-7 homolog (LIN-7) genes with adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (2008) 147B(6):945-51.
- Lasky-Su, J., Anney, R. J., Neale, B. M., et al. Genome-wide association scan of the time to onset of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (2008a) 147B(8):1355-8.
- Lasky-Su, J., Faraone, S. V., Lange, C., et al. A study of how socioeconomic status moderates the relationship between SNPs encompassing BDNF and ADHD symptom counts in ADHD families. *Behav Genet* (2007) 37(3):487-97.
- Lasky-Su, J., Neale, B. M., Franke, B., et al. Genome-wide association scan of quantitative traits for attention deficit hyperactivity disorder identifies novel associations and confirms candidate gene associations. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (2008b) 147B(8):1345-54.

- Laucht, M., Skowronek, M. H., Becker, K., et al. Interacting effects of the dopamine transporter gene and psychosocial adversity on attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms among 15-year-olds from a high-risk community sample. *Arch Gen Psychiatry* (2007) 64(5):585-90.
- Laufer, M. W., and Denhoff, E. Hyperkinetic behavior syndrome in children. *J Pediatr* (1957) 50(4):463-74.
- Learned-Coughlin, S. M., Bergstrom, M., Savitcheva, I., et al. In vivo activity of bupropion at the human dopamine transporter as measured by positron emission tomography. *Biol Psychiatry* (2003) 54(8):800-5.
- Lee, J., Laurin, N., Crosbie, J., et al. Association study of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (2007) 144B(8):976-81.
- Lee, S. I., Schachar, R. J., Chen, S. X., et al. Predictive validity of DSM-IV and ICD-10 criteria for ADHD and hyperkinetic disorder. *J Child Psychol Psychiatry* (2008) 49(1):70-8.
- Leibrock, J., Lottspeich, F., Hohn, A., et al. Molecular cloning and expression of brain-derived neurotrophic factor. *Nature* (1989) 341(6238):149-52.
- Lesch, K. P., and Mossner, R. Genetically driven variation in serotonin uptake: is there a link to affective spectrum, neurodevelopmental, and neurodegenerative disorders? *Biol Psychiatry* (1998) 44(3):179-92.
- Lesch, K. P., Timmesfeld, N., Renner, T. J., et al. Molecular genetics of adult ADHD: converging evidence from genome-wide association and extended pedigree linkage studies. *J Neural Transm* (2008) 115(11):1573-85.
- Levin, E. D., Conners, C. K., Silva, D., et al. Effects of chronic nicotine and methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Exp Clin Psychopharmacol* (2001) 9(1):83-90.
- Levin, E. D., Conners, C. K., Sparrow, E., et al. Nicotine effects on adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology (Berl)* (1996) 123(1):55-63.
- Levin, F. R., Evans, S. M., Brooks, D. J., et al. Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate and placebo. *Drug Alcohol Depend* (2007) 87(1):20-9.
- Levin, F. R., Evans, S. M., Brooks, D. J., et al. Treatment of methadone-maintained patients with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate, bupropion and placebo. *Drug Alcohol Depend* (2006) 81(2):137-48.
- Levin, F. R., Evans, S. M., McDowell, D. M., et al. Bupropion treatment for cocaine abuse and adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Addict Dis* (2002) 21(2):1-16.

- Li, D., Sham, P. C., Owen, M. J., et al. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Hum Mol Genet* (2006a) 15(14):2276-84.
- Li, J., Kang, C., Zhang, H., et al. Monoamine oxidase A gene polymorphism predicts adolescent outcome of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (2007a) 144B(4):430-3.
- Li, J., Wang, Y., Qian, Q., et al. [Association of 5-HT(2A) receptor polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder in children]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* (2002) 82(17):1173-6.
- Li, J., Wang, Y., Zhou, R., et al. Association between tryptophan hydroxylase gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder in Chinese Han population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (2006b) 141B(2):126-9.
- Li, J., Wang, Y., Zhou, R., et al. Association between polymorphisms in serotonin transporter gene and attention deficit hyperactivity disorder in Chinese Han subjects. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (2007b) 144B(1):14-9.
- Lile, J. A., Stoops, W. W., Durell, T. M., et al. Discriminative-stimulus, self-reported, performance, and cardiovascular effects of atomoxetine in methylphenidate-trained humans. *Exp Clin Psychopharmacol* (2006) 14(2):136-47.
- Linnet, K. M., Dalsgaard, S., Obel, C., et al. Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *Am J Psychiatry* (2003) 160(6):1028-40.
- Livingstone, P. D., Srinivasan, J., Kew, J. N., et al. alpha7 and non-alpha7 nicotinic acetylcholine receptors modulate dopamine release in vitro and in vivo in the rat prefrontal cortex. *Eur J Neurosci* (2009) 29(3):539-50.
- Lou, H. C., Henriksen, L., Bruhn, P., et al. Striatal dysfunction in attention deficit and hyperkinetic disorder. *Arch Neurol* (1989) 46(1):48-52.
- Lowe, N., Kirley, A., Hawi, Z., et al. Joint analysis of the DRD5 marker concludes association with attention-deficit/hyperactivity disorder confined to the predominantly inattentive and combined subtypes. *Am J Hum Genet* (2004) 74(2):348-56.
- Ludolph, A. G., Kassubek, J., Schmeck, K., et al. Dopaminergic dysfunction in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), differences between pharmacologically treated and never treated young adults: a 3,4-dihydroxy-6-[18F]fluorophenyl-L-alanine PET study. *Neuroimage* (2008) 41(3):718-27.
- Lynch, G., Kramar, E. A., Rex, C. S., et al. Brain-derived neurotrophic factor restores synaptic plasticity in a knock-in mouse model of Huntington's disease. *J Neurosci* (2007) 27(16):4424-34.

- Lyons, W. E., Mamounas, L. A., Ricaurte, G. A., et al. Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities. *Proc Natl Acad Sci U S A* (1999) 96(26):15239-44.
- Magnusson, P., Smari, J., Sigurdardottir, D., et al. Validity of self-report and informant rating scales of adult ADHD symptoms in comparison with a semistructured diagnostic interview. *J Atten Disord* (2006) 9(3):494-503.
- Maher, B. S., Marazita, M. L., Ferrell, R. E., et al. Dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *Psychiatr Genet* (2002) 12(4):207-15.
- Makris, N., Buka, S. L., Biederman, J., et al. Attention and executive systems abnormalities in adults with childhood ADHD: A DT-MRI study of connections. *Cereb Cortex* (2008) 18(5):1210-20.
- Malhotra, S., and Santosh, P. J. An open clinical trial of buspirone in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* (1998) 37(4):364-71.
- Mann, H. B., and Greenspan, S. I. The identification and treatment of adult brain dysfunction. *Am J Psychiatry* (1976) 133(9):1013-7.
- Mannuzza, S., Klein, R. G., and Addalli, K. A. Young adult mental status of hyperactive boys and their brothers: a prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* (1991a) 30(5):743-51.
- Mannuzza, S., Klein, R. G., Bessler, A., et al. Adult outcome of hyperactive boys. Educational achievement, occupational rank, and psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* (1993) 50(7):565-76.
- Mannuzza, S., Klein, R. G., Bessler, A., et al. Adult psychiatric status of hyperactive boys grown up. *Am J Psychiatry* (1998) 155(4):493-8.
- Mannuzza, S., Klein, R. G., Bonagura, N., et al. Hyperactive boys almost grown up. V. Replication of psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* (1991b) 48(1):77-83.
- Mannuzza, S., Klein, R. G., Klein, D. F., et al. Accuracy of adult recall of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* (2002) 159(11):1882-8.
- Manor, I., Eisenberg, J., Tyano, S., et al. Family-based association study of the serotonin transporter promoter region polymorphism (5-HTTLPR) in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* (2001) 105(1):91-5.
- Manshadi, M., Lippmann, S., O'Daniel, R. G., et al. Alcohol abuse and attention deficit disorder. *J Clin Psychiatry* (1983) 44(10):379-80.
- Marotta, P. J., and Roberts, E. A. Pemoline hepatotoxicity in children. *J Pediatr* (1998) 132(5):894-7.

- Martin-Iverson, M. T., Todd, K. G., and Altar, C. A. Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 activate striatal dopamine and serotonin metabolism and related behaviors: interactions with amphetamine. *J Neurosci* (1994) 14(3 Pt 1):1262-70.
- Mattes, J. A. Propranolol for adults with temper outbursts and residual attention deficit disorder. *J Clin Psychopharmacol* (1986) 6(5):299-302.
- Mattes, J. A., Boswell, L., and Oliver, H. Methylphenidate effects on symptoms of attention deficit disorder in adults. *Arch Gen Psychiatry* (1984) 41(11):1059-63.
- Matza, L. S., Paramore, C., and Prasad, M. A review of the economic burden of ADHD. *Cost Eff Resour Alloc* (2005) 3:5.
- McGough, J. J., and Barkley, R. A. Diagnostic controversies in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* (2004) 161(11):1948-56.
- McGough, J. J., Smalley, S. L., McCracken, J. T., et al. Psychiatric comorbidity in adult attention deficit hyperactivity disorder: findings from multiplex families. *Am J Psychiatry* (2005) 162(9):1621-7.
- McLoughlin, G., Ronald, A., Kuntsi, J., et al. Genetic support for the dual nature of attention deficit hyperactivity disorder: substantial genetic overlap between the inattentive and hyperactive-impulsive components. *J Abnorm Child Psychol* (2007) 35(6):999-1008.
- McMahon, L. R., and Cunningham, K. A. Antagonism of 5-hydroxytryptamine(4) receptors attenuates hyperactivity induced by cocaine: putative role for 5-hydroxytryptamine(4) receptors in the nucleus accumbens shell. *J Pharmacol Exp Ther* (1999) 291(1):300-7.
- McMahon, R. C. Genetic etiology in the hyperactive child syndrome: a critical review. *Am J Orthopsychiatry* (1980) 50(1):145-50.
- Medori, R., Ramos-Quiroga, J. A., Casas, M., et al. A randomized, placebo-controlled trial of three fixed dosages of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* (2008) 63(10):981-9.
- Menkes, M. M., Rowe, J. S., and Menkes, J. H. A twenty-five year follow-up study on the hyperkinetic child with minimal brain dysfunction. *Pediatrics* (1967) 39(3):393-9.
- Meredith, G. E., Callen, S., and Scheuer, D. A. Brain-derived neurotrophic factor expression is increased in the rat amygdala, piriform cortex and hypothalamus following repeated amphetamine administration. *Brain Res* (2002) 949(1-2):218-27.
- Meredith, G. E., and Steiner, H. Amphetamine increases tyrosine kinase-B receptor expression in the dorsal striatum. *Neuroreport* (2006) 17(1):75-8.
- Mick, E., Biederman, J., Faraone, S. V., et al. Case-control study of attention-deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use, and drug use during pregnancy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* (2002) 41(4):378-85.

- Michelson, D., Adler, L., Spencer, T., et al. Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. *Biol Psychiatry* (2003) 53(2):112-20.
- Milberger, S., Biederman, J., Faraone, S. V., et al. Is maternal smoking during pregnancy a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder in children? *Am J Psychiatry* (1996) 153(9):1138-42.
- Milberger, S., Biederman, J., Faraone, S. V., et al. Pregnancy, delivery and infancy complications and attention deficit hyperactivity disorder: issues of gene-environment interaction. *Biol Psychiatry* (1997) 41(1):65-75.
- Mill, J., Caspi, A., Williams, B. S., et al. Prediction of heterogeneity in intelligence and adult prognosis by genetic polymorphisms in the dopamine system among children with attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence from 2 birth cohorts. *Arch Gen Psychiatry* (2006) 63(4):462-9.
- Miller, T. W., Nigg, J. T., and Faraone, S. V. Axis I and II comorbidity in adults with ADHD. *J Abnorm Psychol* (2007) 116(3):519-28.
- Millestein, R. B., Wilens, T.E, Biederman, J., Spencer, T.J. Presenting ADHD symptoms and subtypes in clinically referred adults with ADHD, *Journal of Attention Disorders* Vol. 2, 1997.
- Minzenberg, M. J., and Carter, C. S. Modafinil: a review of neurochemical actions and effects on cognition. *Neuropsychopharmacology* (2008) 33(7):1477-502.
- Monteggia, L. M. Elucidating the role of brain-derived neurotrophic factor in the brain. *Am J Psychiatry* (2007) 164(12):1790.
- Monteggia, L. M., Barrot, M., Powell, C. M., et al. Essential role of brain-derived neurotrophic factor in adult hippocampal function. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2004) 101(29):10827-32.
- Monteggia, L. M., Luikart, B., Barrot, M., et al. Brain-derived neurotrophic factor conditional knockouts show gender differences in depression-related behaviors. *Biol Psychiatry* (2007) 61(2):187-97.
- Monuteaux, M. C., Seidman, L. J., Faraone, S. V., et al. A preliminary study of dopamine D4 receptor genotype and structural brain alterations in adults with ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (2008) 147B(8):1436-41.
- Moore, B. J., Kwan, S. P., and Bech-Hansen, N. T. A polymorphic dinucleotide repeat at the DXS7 locus. *Nucleic Acids Res* (1992) 20(4):929.
- Morrison, J. Adult psychiatric disorders in parents of hyperactive children. *Am J Psychiatry* (1980) 137(7):825-7.
- Morrison, J. R., and Minkoff, K. Explosive personality as a sequel to the hyperactive-child syndrome. *Compr Psychiatry* (1975) 16(4):343-8.

- Morrison, J. R., and Stewart, M. A. A family study of the hyperactive child syndrome. *Biol Psychiatry* (1971) 3(3):189-95.
- Morrison, J. R., and Stewart, M. A. The psychiatric status of the legal families of adopted hyperactive children. *Arch Gen Psychiatry* (1973) 28(6):888-91.
- MTA. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. *Arch Gen Psychiatry* (1999) 56(12):1073-86.
- Muglia, P., Jain, U., Inkster, B., et al. A quantitative trait locus analysis of the dopamine transporter gene in adults with ADHD. *Neuropsychopharmacology* (2002a) 27(4):655-62.
- Muglia, P., Jain, U., and Kennedy, J. L. A transmission disequilibrium test of the Ser9/Gly dopamine D3 receptor gene polymorphism in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Res* (2002b) 130(1-2):91-5.
- Muglia, P., Jain, U., Macciardi, F., et al. Adult attention deficit hyperactivity disorder and the dopamine D4 receptor gene. *Am J Med Genet* (2000) 96(3):273-7.
- Mukaddes, N. M., and Abali, O. Venlafaxine in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* (2004) 58(1):92-5.
- Muller, D. J., Mandelli, L., Serretti, A., et al. Serotonin transporter gene and adverse life events in adult ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (2008) 147B(8):1461-9.
- Murphy, K., and Barkley, R. A. Attention deficit hyperactivity disorder adults: comorbidities and adaptive impairments. *Compr Psychiatry* (1996a) 37(6):393-401.
- Murphy, K. R., and Adler, L. A. Assessing attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: focus on rating scales. *J Clin Psychiatry* (2004) 65 Suppl 3:12-7.
- Murphy, K. R., and Barkley, R. Prevalence of DSM-IV ADHD symptoms in adult licensed drivers. *Journal of Attention Disorders* (1996b) 1:147-161.
- Murphy, K. R., Barkley, R. A., and Bush, T. Young adults with attention deficit hyperactivity disorder: subtype differences in comorbidity, educational, and clinical history. *J Nerv Ment Dis* (2002) 190(3):147-57.
- Murphy, P., and Schachar, R. Use of self-ratings in the assessment of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Am J Psychiatry* (2000) 157(7):1156-9.
- Najib, J. The efficacy and safety profile of lisdexamfetamine dimesylate, a prodrug of d-amphetamine, for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adults. *Clin Ther* (2009) 31(1):142-76.
- Neale, B. M., and Faraone, S. V. Perspective on the genetics of attention deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (2008) 147B(8):1334-6.

- Neale, B. M., Lasky-Su, J., Anney, R., et al. Genome-wide association scan of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (2008) 147B(8):1337-44.
- Needleman, H. L. The neurobehavioral consequences of low lead exposure in childhood. *Neurobehav Toxicol Teratol* (1982) 4(6):729-32.
- Neuman, R. J., Lobos, E., Reich, W., et al. Prenatal smoking exposure and dopaminergic genotypes interact to cause a severe ADHD subtype. *Biol Psychiatry* (2007) 61(12):1320-8.
- Nibuya, M., Morinobu, S., and Duman, R. S. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci* (1995) 15(11):7539-47.
- NICE. *NICE clinical guideline 72. Attention deficit hyperactivity disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults.* , 2008.
- Nierenberg, A. A., Miyahara, S., Spencer, T., et al. Clinical and diagnostic implications of lifetime attention-deficit/hyperactivity disorder comorbidity in adults with bipolar disorder: data from the first 1000 STEP-BD participants. *Biol Psychiatry* (2005) 57(11):1467-73.
- Nigg, J. T., Willcutt, E. G., Doyle, A. E., et al. Causal heterogeneity in attention-deficit/hyperactivity disorder: do we need neuropsychologically impaired subtypes? *Biol Psychiatry* (2005) 57(11):1224-30.
- Nutt, D. J., Fone, K., Asherson, P., et al. Evidence-based guidelines for management of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents in transition to adult services and in adults: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* (2007) 21(1):10-41.
- O'Donnell, J. P., McCann, K. K., and Pluth, S. Assessing adult ADHD using a self-report symptom checklist. *Psychol Rep* (2001) 88(3 Pt 1):871-81.
- O'Gorman, R. L., Mehta, M. A., Asherson, P., et al. Increased cerebral perfusion in adult attention deficit hyperactivity disorder is normalised by stimulant treatment: a non-invasive MRI pilot study. *Neuroimage* (2008) 42(1):36-41.
- O'Malley, K. D., and Nanson, J. Clinical implications of a link between fetal alcohol spectrum disorder and attention-deficit hyperactivity disorder. *Can J Psychiatry* (2002) 47(4):349-54.
- O'Neill, M. F., Heron-Maxwell, C. L., and Shaw, G. 5-HT₂ receptor antagonism reduces hyperactivity induced by amphetamine, cocaine, and MK-801 but not D1 agonist C-APB. *Pharmacol Biochem Behav* (1999) 63(2):237-43.

- Oades, R. D. Dopamine may be 'hyper' with respect to noradrenaline metabolism, but 'hypo' with respect to serotonin metabolism in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Res* (2002) 130(1-2):97-102.
- Oades, R. D., Slusarek, M., Velling, S., et al. Serotonin platelet-transporter measures in childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): clinical versus experimental measures of impulsivity. *World J Biol Psychiatry* (2002) 3(2):96-100.
- Ohira, K., Shimizu, K., and Hayashi, M. Change of expression of full-length and truncated TrkB_S in the developing monkey central nervous system. *Brain Res Dev Brain Res* (1999) 112(1):21-9.
- Orvaschel, H., and Puig-Antich, J. *Schedule for Affective Disorders and schizophrenia for School-Age Children-Epidemiologic, 4th version*. . Fort Lauderdale, Fla. Nova University, Center for Psychological Study, 1987.
- Orvaschel, H., and Puig-Antich, J. *Schedule for Affective Disorders and schizophrenia for School-Age Children: Epidemiologic Version, 5th version*. . Fort Lauderdale, FL: Nova Southeastern University, 1995.
- Osterberg, L., and Blaschke, T. Adherence to medication. *N Engl J Med* (2005) 353(5):487-97.
- Overtoom, C. C., Kenemans, J. L., Verbaten, M. N., et al. Inhibition in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a psychophysiological study of the stop task. *Biol Psychiatry* (2002) 51(8):668-76.
- Packer, S. Treatment of minimal brain dysfunction in a young adult. *Can Psychiatr Assoc J* (1978) 23(7):501-2.
- Park, S. B., Coull, J. T., McShane, R. H., et al. Tryptophan depletion in normal volunteers produces selective impairments in learning and memory. *Neuropharmacology* (1994) 33(3-4):575-88.
- Paterson, R., Douglas, C., Hallmayer, J., et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of dexamphetamine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Aust N Z J Psychiatry* (1999) 33(4):494-502.
- Pauls, D. L., Hurst, C. R., Kruger, S. D., et al. Gilles de la Tourette's syndrome and attention deficit disorder with hyperactivity. Evidence against a genetic relationship. *Arch Gen Psychiatry* (1986) 43(12):1177-9.
- Pedrero Pérez, E. J., and Puerta García, C. [ASRS v.1.1., a tool for attention-deficit/hyperactivity disorder screening in adults treated for addictive behaviors: psychometric properties and estimated prevalence]. *Adicciones* (2007) 19(4):393-407.
- Peterson, K., McDonagh, M. S., and Fu, R. Comparative benefits and harms of competing medications for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review and indirect comparison meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)* (2008) 197(1):1-11.

- Philipsen, A. Differential diagnosis and comorbidity of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and borderline personality disorder (BPD) in adults. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2006) 256 Suppl 1:i42-i46.
- Philipsen, A., Limberger, M. F., Lieb, K., et al. Attention-deficit hyperactivity disorder as a potentially aggravating factor in borderline personality disorder. *Br J Psychiatry* (2008) 192(2):118-23.
- Pineda, D., Ardila, A., Rosselli, M., et al. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in 4- to 17-year-old children in the general population. *J Abnorm Child Psychol* (1999) 27(6):455-62.
- Plessen, K. J., Bansal, R., Zhu, H., et al. Hippocampus and amygdala morphology in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* (2006) 63(7):795-807.
- Pliszka, S. R., McCracken, J. T., and Maas, J. W. Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder: current perspectives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* (1996) 35(3):264-72.
- Polanczyk, G., de Lima, M. S., Horta, B. L., et al. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry* (2007) 164(6):942-8.
- Polanczyk, G., and Rohde, L. A. Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Curr Opin Psychiatry* (2007) 20(4):386-92.
- Polderman, T. J., Derks, E. M., Hudziak, J. J., et al. Across the continuum of attention skills: a twin study of the SWAN ADHD rating scale. *J Child Psychol Psychiatry* (2007) 48(11):1080-7.
- Pontius, A. A. Dysfunction patterns analogous to frontal lobe system and caudate nucleus syndromes in some groups of minimal brain dysfunction. *J Am Med Womens Assoc* (1973) 26(6):285-92.
- Popper, C. W. Antidepressants in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* (1997) 58 Suppl 14:14-29; discussion 30-1.
- Pressman, L. J., Loo, S. K., Carpenter, E. M., et al. Relationship of family environment and parental psychiatric diagnosis to impairment in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* (2006) 45(3):346-54.
- Price, T. S., Simonoff, E., Asherson, P., et al. Continuity and change in preschool ADHD symptoms: longitudinal genetic analysis with contrast effects. *Behav Genet* (2005) 35(2):121-32.
- Propper, C., Willoughby, M., Halpern, C. T., et al. Parenting quality, DRD4, and the prediction of externalizing and internalizing behaviors in early childhood. *Dev Psychobiol* (2007) 49(6):619-32.

- Purper-Ouakil, D., Wohl, M., Mouren, M. C., et al. Meta-analysis of family-based association studies between the dopamine transporter gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet* (2005) 15(1):53-9.
- Quist, J. F., Barr, C. L., Schachar, R., et al. Evidence for the serotonin HTR2A receptor gene as a susceptibility factor in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Mol Psychiatry* (2000) 5(5):537-41.
- Quist, J. F., Barr, C. L., Schachar, R., et al. The serotonin 5-HT1B receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* (2003) 8(1):98-102.
- Quist, J. F., and Kennedy, J. L. Genetics of childhood disorders: XXIII. ADHD, Part 7: The serotonin system. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* (2001) 40(2):253-6.
- Quitkin, F., and Klein, D. F. Two behavioral syndromes in young adults related to possible minimal brain dysfunction. *J Psychiatr Res* (1969) 7(2):131-42.
- Rage, F., Silhol, M., Biname, F., et al. Effect of aging on the expression of BDNF and TrkB isoforms in rat pituitary. *Neurobiol Aging* (2007) 28(7):1088-98.
- Ramboz, S., Saudou, F., Amara, D. A., et al. 5-HT1B receptor knock out--behavioral consequences. *Behav Brain Res* (1996) 73(1-2):305-12.
- Ramos-Quiroga, J. A., Bosch-Munso, R., Castells-Cervello, X., et al. [Attention deficit hyperactivity disorder in adults: a clinical and therapeutic characterization]. *Rev Neurol* (2006a) 42(10):600-6.
- Ramos-Quiroga, J. A., Bosch, R., and Casas, M. *Comprender el TDAH en adultos. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad en adultos*. Amat 2009.
- Ramos-Quiroga, J. A., Bosch, R., Castells, X., et al. Effect of switching drug formulations from immediate-release to extended-release OROS methylphenidate : a chart review of Spanish adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs* (2008a) 22(7):603-11.
- Ramos-Quiroga, J. A., Bosch, R., Gómez- Barros, N., et al. Características clínicas de una muestra amplia de adultos con Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad. Presented at conference, "XI Congreso Nacional de Psiquiatría. ." Santiago de Compostela., 2008b.
- Ramos-Quiroga, J. A., and Casas Brugué, M. [Do we pay sufficient attention to the lack of care of hyperactivity in adults?]. *Aten Primaria* (2009) 41(2):67-8.
- Ramos-Quiroga, J. A., Castells, X., Escuder, G., et al. *Tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en el adulto*. ERGON, 2006b.
- Ramos-Quiroga, J. A., Martínez, Y., Nogueira-Morais, M., et al. *Manual de tratamiento psicológico para adultos con TDAH. Una aproximación cognitivo-conductual*. Ediciones Mayo, 2008c.

- Ramos-Quiroga, J. A., Ribases-Haro, M., Bosch-Munso, R., et al. [Genetic advances in attention deficit hyperactivity disorder]. *Rev Neurol* (2007) 44 Suppl 3:S51-2.
- Rapoport, J., Quinn, P., Scribanu, N., et al. Platelet serotonin of hyperactive school age boys. *Br J Psychiatry* (1974) 125(0):138-40.
- Rasmussen, E. R., Neuman, R. J., Heath, A. C., et al. Familial clustering of latent class and DSM-IV defined attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) subtypes. *J Child Psychol Psychiatry* (2004) 45(3):589-98.
- Rasmussen, K., and Levander, S. Untreated ADHD in adults: are there sex differences in symptoms, comorbidity, and impairment? *J Atten Disord* (2009) 12(4):353-60.
- Rasmussen, P., and Gillberg, C. Natural outcome of ADHD with developmental coordination disorder at age 22 years: a controlled, longitudinal, community-based study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* (2000) 39(11):1424-31.
- Reif, A., Jacob, C. P., Rujescu, D., et al. Influence of functional variant of neuronal nitric oxide synthase on impulsive behaviors in humans. *Arch Gen Psychiatry* (2009) 66(1):41-50.
- Reimherr, F. W., Hedges, D. W., Strong, R. E., et al. Bupropion SR in adults with ADHD: a short-term, placebo-controlled trial. *Neuropsychiatr Dis Treat* (2005a) 1(3):245-51.
- Reimherr, F. W., Marchant, B. K., Strong, R. E., et al. Emotional dysregulation in adult ADHD and response to atomoxetine. *Biol Psychiatry* (2005b) 58(2):125-31.
- Reimherr, F. W., Williams, E. D., Strong, R. E., et al. A double-blind, placebo-controlled, crossover study of osmotic release oral system methylphenidate in adults with ADHD with assessment of oppositional and emotional dimensions of the disorder. *J Clin Psychiatry* (2007) 68(1):93-101.
- Reinhardt, M. C., Benetti, L., Victor, M. M., et al. Is age-at-onset criterion relevant for the response to methylphenidate in attention-deficit/hyperactivity disorder? *J Clin Psychiatry* (2007) 68(7):1109-16.
- Retz, W., Freitag, C. M., Retz-Junginger, P., et al. A functional serotonin transporter promoter gene polymorphism increases ADHD symptoms in delinquents: interaction with adverse childhood environment. *Psychiatry Res* (2008a) 158(2):123-31.
- Retz, W., Rosler, M., Kissling, C., et al. Norepinephrine transporter and catecholamine-O-methyltransferase gene variants and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in adults. *J Neural Transm* (2008b) 115(2):323-9.
- Retz, W., Thome, J., Blocher, D., et al. Association of attention deficit hyperactivity disorder-related psychopathology and personality traits with the serotonin transporter promoter region polymorphism. *Neurosci Lett* (2002) 319(3):133-6.

- Reuter, M., Kirsch, P., and Hennig, J. Inferring candidate genes for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) assessed by the World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS). *J Neural Transm* (2006) 113(7):929-38.
- Ribasés, M., Bosch, R., Hervás, A., et al. Case-control study of six genes asymmetrically expressed in the two cerebral hemispheres: association of BAIAP2 with ADHD. *Biol Psychiatry* (in press).
- Rietveld, M. J., Hudziak, J. J., Bartels, M., et al. Heritability of attention problems in children: longitudinal results from a study of twins, age 3 to 12. *J Child Psychol Psychiatry* (2004) 45(3):577-88.
- Rios, M., Fan, G., Fekete, C., et al. Conditional deletion of brain-derived neurotrophic factor in the postnatal brain leads to obesity and hyperactivity. *Mol Endocrinol* (2001) 15(10):1748-57.
- Rocha, B. A., Goulding, E. H., O'Dell, L. E., et al. Enhanced locomotor, reinforcing, and neurochemical effects of cocaine in serotonin 5-hydroxytryptamine 2C receptor mutant mice. *J Neurosci* (2002) 22(22):10039-45.
- Rodríguez-Jiménez, R., Ponce, G., Monasor, R., et al. [Validation in the adult Spanish population of the Wender Utah Rating Scale for the retrospective evaluation in adults of attention deficit/hyperactivity disorder in childhood]. *Rev Neurol* (2001) 33(2):138-44.
- Roessner, V., Banaschewski, T., Uebel, H., et al. Neuronal network models of ADHD -- lateralization with respect to interhemispheric connectivity reconsidered. *Eur Child Adolesc Psychiatry* (2004) 13 Suppl 1:I71-9.
- Romanczyk, T. B., Weickert, C. S., Webster, M. J., et al. Alterations in trkB mRNA in the human prefrontal cortex throughout the lifespan. *Eur J Neurosci* (2002) 15(2):269-80.
- Romanos, M., Freitag, C., Jacob, C., et al. Genome-wide linkage analysis of ADHD using high-density SNP arrays: novel loci at 5q13.1 and 14q12. *Mol Psychiatry* (2008) 13(5):522-30.
- Rommelse, N. N., Altink, M. E., Arias-Vasquez, A., et al. A review and analysis of the relationship between neuropsychological measures and DAT1 in ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (2008) 147B(8):1536-46.
- Rosh, J. R., Dellert, S. F., Narkewicz, M., et al. Four cases of severe hepatotoxicity associated with pemoline: possible autoimmune pathogenesis. *Pediatrics* (1998) 101(5):921-3.
- Rosler, M., Fischer, R., Ammer, R., et al. A randomised, placebo-controlled, 24-week, study of low-dose extended-release methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2009).
- Rosler, M., Retz, W., Retz-Junginger, P., et al. Prevalence of attention deficit-/hyperactivity disorder (ADHD) and comorbid disorders in young male prison inmates. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2004) 254(6):365-71.

- Rowe, D. L., and Hermens, D. F. Attention-deficit/hyperactivity disorder: neurophysiology, information processing, arousal and drug development. *Expert Rev Neurother* (2006) 6(11):1721-34.
- Rubia, K., Overmeyer, S., Taylor, E., et al. Functional frontalisation with age: mapping neurodevelopmental trajectories with fMRI. *Neurosci Biobehav Rev* (2000) 24(1):13-9.
- Rubinstein, S., Malone, M. A., Roberts, W., et al. Placebo-controlled study examining effects of selegiline in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* (2006) 16(4):404-15.
- Rudge, J. S., Eaton, M. J., Mather, P., et al. CNTF induces raphe neuronal precursors to switch from a serotonergic to a cholinergic phenotype in vitro. *Mol Cell Neurosci* (1996) 7(3):204-21.
- Russell, V. A. Neurobiology of animal models of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Neurosci Methods* (2007a) 161(2):185-98.
- Russell, V. A. Reprint of "Neurobiology of animal models of attention-deficit hyperactivity disorder". *J Neurosci Methods* (2007b) 166(2):I-XIV.
- Rutter, M., Cox, A., Tupling, C., et al. Attainment and adjustment in two geographical areas. I-- The prevalence of psychiatric disorder. *Br J Psychiatry* (1975) 126:493-509.
- Rutter, M., Moffitt, T. E., and Caspi, A. Gene-environment interplay and psychopathology: multiple varieties but real effects. *J Child Psychol Psychiatry* (2006) 47(3-4):226-61.
- Rybak, W. S. More adult brain dysfunction. *Am J Psychiatry* (1977) 134(1):96-7.
- Saadat, S., Sendtner, M., and Rohrer, H. Ciliary neurotrophic factor induces cholinergic differentiation of rat sympathetic neurons in culture. *J Cell Biol* (1989) 108(5):1807-16.
- Sáez, N., Bosch, R., Ramos-Quiroga, J. A., et al. Validación de la versión española de la Conners Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV (CAADID). Presented at conference, "XII Congreso Nacional de Psiquiatría " Valencia 2008.
- Safren, S. A., Duran, P., Yovel, I., et al. Medication adherence in psychopharmacologically treated adults with ADHD. *J Atten Disord* (2007) 10(3):257-60.
- Safren, S. A., Otto, M. W., Sprich, S., et al. Cognitive-behavioral therapy for ADHD in medication-treated adults with continued symptoms. *Behav Res Ther* (2005) 43(7):831-42.
- Safren, S. A., Sprich, S., Chulvick, S., et al. Psychosocial treatments for adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* (2004) 27(2):349-60.
- Sagvolden, T. The alpha-2A adrenoceptor agonist guanfacine improves sustained attention and reduces overactivity and impulsiveness in an animal model of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Behav Brain Funct* (2006) 2:41.

- Salakari, A., Virta, M., Gronroos, N., et al. Cognitive-Behaviorally-Oriented Group Rehabilitation of Adults With ADHD: Results of a 6-Month Follow-Up. *J Atten Disord* (2009).
- Sallee, F., McGough, J., Wigal, T., et al. Guanfacine Extended Release in Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Placebo-Controlled Trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* (2008).
- Sandra Kooij, J. J., Marije Boonstra, A., Swinkels, S. H., et al. Reliability, validity, and utility of instruments for self-report and informant report concerning symptoms of ADHD in adult patients. *J Atten Disord* (2008) 11(4):445-58.
- Satterfield, J. H., and Dawson, M. E. Electrodermal correlates of hyperactivity in children. *Psychophysiology* (1971) 8(2):191-7.
- Satterfield, J. H., Faller, K. J., Crinella, F. M., et al. A 30-year prospective follow-up study of hyperactive boys with conduct problems: adult criminality. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* (2007) 46(5):601-10.
- Saudou, F., Amara, D. A., Dierich, A., et al. Enhanced aggressive behavior in mice lacking 5-HT1B receptor. *Science* (1994) 265(5180):1875-8.
- Schachar, R., and Wachsmuth, R. Hyperactivity and parental psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry* (1990) 31(3):381-92.
- Schachter, H. M., Pham, B., King, J., et al. How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *Cmaj* (2001) 165(11):1475-88.
- Scheres, A., Milham, M. P., Knutson, B., et al. Ventral striatal hyporesponsiveness during reward anticipation in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* (2007) 61(5):720-4.
- Schimmelmann, B. G., Friedel, S., Dempfle, A., et al. No evidence for preferential transmission of common valine allele of the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) in ADHD. *J Neural Transm* (2007) 114(4):523-6.
- Schoechlin, C., and Engel, R. R. Neuropsychological performance in adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis of empirical data. *Arch Clin Neuropsychol* (2005) 20(6):727-44.
- Schubiner, H., Saules, K. K., Arfken, C. L., et al. Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. *Exp Clin Psychopharmacol* (2002) 10(3):286-94.
- Secnik, K., Swensen, A., and Lage, M. J. Comorbidities and costs of adult patients diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder. *Pharmacoeconomics* (2005) 23(1):93-102.

- Seeger, G., Schloss, P., and Schmidt, M. H. Functional polymorphism within the promotor of the serotonin transporter gene is associated with severe hyperkinetic disorders. *Mol Psychiatry* (2001) 6(2):235-8.
- Seidman, L. J., Biederman, J., Weber, W., et al. Neuropsychological function in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* (1998) 44(4):260-8.
- Sentissi, O., Navarro, J. C., De Oliveira, H., et al. Bipolar disorders and quality of life: the impact of attention deficit/hyperactivity disorder and substance abuse in euthymic patients. *Psychiatry Res* (2008) 161(1):36-42.
- Shaffer, D. Attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Am J Psychiatry* (1994) 151(5):633-8.
- Sharp, W. S., Gottesman, R. F., Greenstein, D. K., et al. Monozygotic twins discordant for attention-deficit/hyperactivity disorder: ascertainment and clinical characteristics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* (2003) 42(1):93-7.
- Shaw, P., Eckstrand, K., Sharp, W., et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2007) 104(49):19649-54.
- Sheehan, K., Lowe, N., Kirley, A., et al. Tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) gene variants associated with ADHD. *Mol Psychiatry* (2005) 10(10):944-9.
- Shekim, W. O., Asarnow, R. F., Hess, E., et al. A clinical and demographic profile of a sample of adults with attention deficit hyperactivity disorder, residual state. *Compr Psychiatry* (1990) 31(5):416-25.
- Shelton, K., Lifford, K., Fowler, T., et al. The association between conduct problems and the initiation and progression of marijuana use during adolescence: a genetic analysis across time. *Behav Genet* (2007) 37(2):314-25.
- Shelley, E. M., and Riester, A. Syndrome of minimal brain damage in young adults. *Dis Nerv Syst* (1972) 33(5):335-8.
- Shen, R. Y., Altar, C. A., and Chiodo, L. A. Brain-derived neurotrophic factor increases the electrical activity of pars compacta dopamine neurons in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* (1994) 91(19):8920-4.
- Shih, J. C., and Thompson, R. F. Monoamine oxidase in neuropsychiatry and behavior. *Am J Hum Genet* (1999) 65(3):593-8.
- Shin, H. S. Metabolism of selegiline in humans. Identification, excretion, and stereochemistry of urine metabolites. *Drug Metab Dispos* (1997) 25(6):657-62.
- Silhol, M., Bonnichon, V., Rage, F., et al. Age-related changes in brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase receptor isoforms in the hippocampus and hypothalamus in male rats. *Neuroscience* (2005) 132(3):613-24.

- Simon, V., Czobor, P., Balint, S., et al. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry* (2009) 194(3):204-11.
- Sinzig, J., and Lehmkuhl, G. What do we know about the serotonergic genetic heterogeneity in attention-deficit/hyperactivity and autistic disorders? *Psychopathology* (2007) 40(5):329-37.
- Skirrow, C., McLoughlin, G., Kuntsi, J., et al. Behavioral, neurocognitive and treatment overlap between attention-deficit/hyperactivity disorder and mood instability. *Expert Rev Neurother* (2009) 9(4):489-503.
- Smalley, S. L., McGough, J. J., Moilanen, I. K., et al. Prevalence and psychiatric comorbidity of attention-deficit/hyperactivity disorder in an adolescent Finnish population. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* (2007) 46(12):1575-83.
- Smoller, J. W., Biederman, J., Arbeitman, L., et al. Association between the 5HT1B receptor gene (HTR1B) and the inattentive subtype of ADHD. *Biol Psychiatry* (2006) 59(5):460-7.
- Sobanski, E., Bruggemann, D., Alm, B., et al. Psychiatric comorbidity and functional impairment in a clinically referred sample of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2007) 257(7):371-7.
- Sobanski, E., Bruggemann, D., Alm, B., et al. Subtype differences in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) with regard to ADHD-symptoms, psychiatric comorbidity and psychosocial adjustment. *Eur Psychiatry* (2008) 23(2):142-9.
- Solanto, M. V. Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action in attention-deficit hyperactivity disorder: a review and integration. *Behav Brain Res* (1998) 94(1):127-52.
- Solanto, M. V. Dopamine dysfunction in AD/HD: integrating clinical and basic neuroscience research. *Behav Brain Res* (2002) 130(1-2):65-71.
- Sonuga-Barke, E. J. Causal models of attention-deficit/hyperactivity disorder: from common simple deficits to multiple developmental pathways. *Biol Psychiatry* (2005) 57(11):1231-8.
- Sonuga-Barke, E. J., Lasky-Su, J., Neale, B. M., et al. Does parental expressed emotion moderate genetic effects in ADHD? An exploration using a genome wide association scan. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (2008) 147B(8):1359-68.
- Spencer, T., Biederman, J., and Wilens, T. Nonstimulant treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* (2004a) 27(2):373-83.
- Spencer, T., Biederman, J., and Wilens, T. Stimulant treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* (2004b) 27(2):361-72.

- Spencer, T., Biederman, J., Wilens, T., et al. A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* (2005) 57(5):456-63.
- Spencer, T., Biederman, J., Wilens, T., et al. Efficacy of a mixed amphetamine salts compound in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* (2001a) 58(8):775-82.
- Spencer, T., Biederman, J., Wilens, T., et al. Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* (1996) 35(4):409-32.
- Spencer, T., Biederman, J., Wilens, T., et al. Effectiveness and tolerability of tomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* (1998) 155(5):693-5.
- Spencer, T., Wilens, T., Biederman, J., et al. A double-blind, crossover comparison of methylphenidate and placebo in adults with childhood-onset attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* (1995) 52(6):434-43.
- Spencer, T. J., Adler, L. A., McGough, J. J., et al. Efficacy and safety of dexamethylphenidate extended-release capsules in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* (2007a) 61(12):1380-7.
- Spencer, T. J., Adler, L. A., Weisler, R. H., et al. Triple-bead mixed amphetamine salts (SPD465), a novel, enhanced extended-release amphetamine formulation for the treatment of adults with ADHD: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* (2008a) 69(9):1437-48.
- Spencer, T. J., Biederman, J., Faraone, S., et al. Impact of tic disorders on ADHD outcome across the life cycle: findings from a large group of adults with and without ADHD. *Am J Psychiatry* (2001b) 158(4):611-7.
- Spencer, T. J., Biederman, J., and Mick, E. Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *Ambul Pediatr* (2007b) 7(1 Suppl):73-81.
- Spencer, T. J., Landgraf, J. M., Adler, L. A., et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder-specific quality of life with triple-bead mixed amphetamine salts (SPD465) in adults: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* (2008b) 69(11):1766-75.
- Spivak, B., Vered, Y., Yoran-Hegesh, R., et al. Circulatory levels of catecholamines, serotonin and lipids in attention deficit hyperactivity disorder. *Acta Psychiatr Scand* (1999) 99(4):300-4.
- Sprafkin, J., Gadow, K. D., Weiss, M. D., et al. Psychiatric comorbidity in ADHD symptom subtypes in clinic and community adults. *J Atten Disord* (2007) 11(2):114-24.

- Sprich-Buckminster, S., Biederman, J., Milberger, S., et al. Are perinatal complications relevant to the manifestation of ADD? Issues of comorbidity and familiarity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* (1993) 32(5):1032-7.
- Sprich, S., Biederman, J., Crawford, M. H., et al. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* (2000) 39(11):1432-7.
- Squassina, A., Lanktree, M., De Luca, V., et al. Investigation of the dopamine D5 receptor gene (DRD5) in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Lett* (2008) 432(1):50-3.
- Staller, J., and Faraone, S. V. Attention-deficit hyperactivity disorder in girls: epidemiology and management. *CNS Drugs* (2006) 20(2):107-23.
- Stawicki, J. A., Nigg, J. T., and von Eye, A. Family psychiatric history evidence on the nosological relations of DSM-IV ADHD combined and inattentive subtypes: new data and meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry* (2006) 47(9):935-45.
- Steele, M., Weiss, M., Swanson, J., et al. A randomized, controlled effectiveness trial of OROS-methylphenidate compared to usual care with immediate-release methylphenidate in attention deficit-hyperactivity disorder. *Can J Clin Pharmacol* (2006) 13(1):e50-62.
- Still, G. F. Some abnormal psychical conditions in children. *Lancet* (1902) 1:1008-1012, 1077-1082, 1163-1168.
- Stoff, D. M., Pollock, L., Vitiello, B., et al. Reduction of (3H)-imipramine binding sites on platelets of conduct-disordered children. *Neuropsychopharmacology* (1987) 1(1):55-62.
- Strang-Karlsson, S., Raikkonen, K., Pesonen, A. K., et al. Very low birth weight and behavioral symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in young adulthood: the Helsinki study of very-low-birth-weight adults. *Am J Psychiatry* (2008) 165(10):1345-53.
- Strauss, A. A., and Lehtinen, L. E. *Psychopathology and education of the brain-injured child*. Grune & Stratton, 1947.
- Strohle, A., Stoy, M., Wrase, J., et al. Reward anticipation and outcomes in adult males with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroimage* (2008) 39(3):966-72.
- Sunohara, G., Barr, C., Jain, U., et al. Association of the D4 receptor gene in individuals with ADHD: 1) a family-based control study of children with ADHD; 2) a case-control of adults with ADHD (abstract). *Am J Hum Genet* (1997) 61:A296.
- Swanson, J. Compliance with stimulants for attention-deficit/hyperactivity disorder: issues and approaches for improvement. *CNS Drugs* (2003) 17(2):117-31.
- Swensen, A., Birnbaum, H. G., Ben Hamadi, R., et al. Incidence and costs of accidents among attention-deficit/hyperactivity disorder patients. *J Adolesc Health* (2004) 35(4):346 e1-9.
- Syed, Z., Dudbridge, F., and Kent, L. An investigation of the neurotrophic factor genes GDNF, NGF, and NT3 in susceptibility to ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (2007) 144B(3):375-8.

- Sykes, D. H., Douglas, V. I., and Morgenstern, G. The effect of methylphenidate (ritalin) on sustained attention in hyperactive children. *Psychopharmacologia* (1972) 25(3):262-74.
- Sykes, D. H., Douglas, V. I., and Morgenstern, G. Sustained attention in hyperactive children. *J Child Psychol Psychiatry* (1973) 14(3):213-20.
- Tamam, L., Karakus, G., and Ozpoyraz, N. Comorbidity of adult attention-deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder: prevalence and clinical correlates. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2008) 258(7):385-93.
- Tang, G., Ren, D., Xin, R., et al. Lack of association between the tryptophan hydroxylase gene A218C polymorphism and attention-deficit hyperactivity disorder in Chinese Han population. *Am J Med Genet* (2001) 105(6):485-8.
- Taylor, E., Dopfner, M., Sergeant, J., et al. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder -- first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry* (2004) 13 Suppl 1:17-30.
- Taylor, F. B., and Russo, J. Efficacy of modafinil compared to dextroamphetamine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults. *J Child Adolesc Psychopharmacol* (2000) 10(4):311-20.
- Taylor, F. B., and Russo, J. Comparing guanfacine and dextroamphetamine for the treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol* (2001) 21(2):223-8.
- Tcheremissine, O. V., and Salazar, J. O. Pharmacotherapy of adult attention deficit/hyperactivity disorder: review of evidence-based practices and future directions. *Expert Opin Pharmacother* (2008) 9(8):1299-310.
- Tenenbaum, S., Paull, J. C., Sparrow, E. P., et al. An experimental comparison of Pycnogenol and methylphenidate in adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *J Atten Disord* (2002) 6(2):49-60.
- Thapar, A., Fowler, T., Rice, F., et al. Maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in offspring. *Am J Psychiatry* (2003) 160(11):1985-9.
- Thapar, A., Holmes, J., Poulton, K., et al. Genetic basis of attention deficit and hyperactivity. *Br J Psychiatry* (1999) 174:105-11.
- Thapar, A., Langley, K., Asherson, P., et al. Gene-environment interplay in attention-deficit hyperactivity disorder and the importance of a developmental perspective. *Br J Psychiatry* (2007a) 190:1-3.
- Thapar, A., Langley, K., Owen, M. J., et al. Advances in genetic findings on attention deficit hyperactivity disorder. *Psychol Med* (2007b) 37(12):1681-92.
- Thoenen, H., Bandtlow, C., and Heumann, R. The physiological function of nerve growth factor in the central nervous system: comparison with the periphery. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* (1987) 109:145-78.

- Tirado, C. F., Goldman, M., Lynch, K., et al. Atomoxetine for treatment of marijuana dependence: a report on the efficacy and high incidence of gastrointestinal adverse events in a pilot study. *Drug Alcohol Depend* (2008) 94(1-3):254-7.
- Tizabi, Y., Popke, E. J., Rahman, M. A., et al. Hyperactivity induced by prenatal nicotine exposure is associated with an increase in cortical nicotinic receptors. *Pharmacol Biochem Behav* (1997) 58(1):141-6.
- Todd, R. D., and Neuman, R. J. Gene-environment interactions in the development of combined type ADHD: evidence for a synapse-based model. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (2007) 144B(8):971-5.
- Todd, R. D., Rasmussen, E. R., Neuman, R. J., et al. Familiality and heritability of subtypes of attention deficit hyperactivity disorder in a population sample of adolescent female twins. *Am J Psychiatry* (2001) 158(11):1891-8.
- Torgersen, T., Gjervan, B., and Rasmussen, K. ADHD in adults: a study of clinical characteristics, impairment and comorbidity. *Nord J Psychiatry* (2006) 60(1):38-43.
- Tourjman, S. V., and Bilodeau, M. Improvement With Duloxetine in an Adult ADHD Patient. *J Atten Disord* (2009).
- Tremols, V., Bielsa, A., Soliva, J. C., et al. Differential abnormalities of the head and body of the caudate nucleus in attention deficit-hyperactivity disorder. *Psychiatry Res* (2008) 163(3):270-8.
- Tsai, S. J. Attention-deficit hyperactivity disorder may be associated with decreased central brain-derived neurotrophic factor activity: clinical and therapeutic implications. *Med Hypotheses* (2007) 68(4):896-9.
- Tucha, L., Tucha, O., Laufkotter, R., et al. Neuropsychological assessment of attention in adults with different subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Neural Transm* (2008) 115(2):269-78.
- Turner, D. C., Clark, L., Dowson, J., et al. Modafinil improves cognition and response inhibition in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* (2004) 55(10):1031-40.
- Upadhyaya, H. P., Brady, K. T., Sethuraman, G., et al. Venlafaxine treatment of patients with comorbid alcohol/cocaine abuse and attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot study. *J Clin Psychopharmacol* (2001) 21(1):116-8.
- Valera, E. M., Faraone, S. V., Biederman, J., et al. Functional neuroanatomy of working memory in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* (2005) 57(5):439-47.
- van de Kamp, J. L., and Collins, A. C. Prenatal nicotine alters nicotinic receptor development in the mouse brain. *Pharmacol Biochem Behav* (1994) 47(4):889-900.

- Van Ijzendoorn, M. H., and Bakermans-Kranenburg, M. J. DRD4 7-repeat polymorphism moderates the association between maternal unresolved loss or trauma and infant disorganization. *Attach Hum Dev* (2006) 8(4):291-307.
- Verbaten, M. N., Overtoom, C. C., Koelega, H. S., et al. Methylphenidate influences on both early and late ERP waves of ADHD children in a continuous performance test. *J Abnorm Child Psychol* (1994) 22(5):561-78.
- Verbeeck, W., Tuinier, S., and Bekkering, G. E. Antidepressants in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review. *Adv Ther* (2009) 26(2):170-84.
- Vermeiren, R. Psychopathology and delinquency in adolescents: a descriptive and developmental perspective. *Clin Psychol Rev* (2003) 23(2):277-318.
- Vidal Parera, A. *Compendio de psiquiatría infantil*. Librería del Magisterio, 1907.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., et al. Effects of methylphenidate on regional brain glucose metabolism in humans: relationship to dopamine D2 receptors. *Am J Psychiatry* (1997) 154(1):50-5.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Newcorn, J., et al. Brain dopamine transporter levels in treatment and drug naive adults with ADHD. *Neuroimage* (2007a) 34(3):1182-90.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Newcorn, J., et al. Depressed dopamine activity in caudate and preliminary evidence of limbic involvement in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* (2007b) 64(8):932-40.
- Waldman, I. D. Aggressive boys' hostile perceptual and response biases: the role of attention and impulsivity. *Child Dev* (1996) 67(3):1015-33.
- Waldman, I. D. Gene-environment interactions reexamined: does mother's marital stability interact with the dopamine receptor D2 gene in the etiology of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder? *Dev Psychopathol* (2007) 19(4):1117-28.
- Waldman, I. D., and Gizer, I. R. The genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Psychol Rev* (2006) 26(4):396-432.
- Waldman, I. D., Rowe, D. C., Abramowitz, A., et al. Association and linkage of the dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder in children: heterogeneity owing to diagnostic subtype and severity. *Am J Hum Genet* (1998) 63(6):1767-76.
- Walitza, S., Renner, T. J., Dempfle, A., et al. Transmission disequilibrium of polymorphic variants in the tryptophan hydroxylase-2 gene in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* (2005) 10(12):1126-32.
- Wallis, D., Russell, H. F., and Muenke, M. Review: Genetics of attention deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr Psychol* (2008) 33(10):1085-99.

- Ward, M. F., Wender, P. H., and Reimherr, F. W. The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* (1993) 150(6):885-90.
- Wasserstein, J. Diagnostic issues for adolescents and adults with ADHD. *J Clin Psychol* (2005) 61(5):535-47.
- Webster, M. J., Herman, M. M., Kleinman, J. E., et al. BDNF and trkB mRNA expression in the hippocampus and temporal cortex during the human lifespan. *Gene Expr Patterns* (2006) 6(8):941-51.
- Weisler, R. H. Safety, efficacy and extended duration of action of mixed amphetamine salts extended-release capsules for the treatment of ADHD. *Expert Opin Pharmacother* (2005) 6(6):1003-18.
- Weisler, R. H., Biederman, J., Spencer, T. J., et al. Long-term cardiovascular effects of mixed amphetamine salts extended release in adults with ADHD. *CNS Spectr* (2005) 10(12 Suppl 20):35-43.
- Weiss, G., and Hechtman, L. *Hyperactive children grown up. ADHD in children, adolescents and adults. (2 ed.)*. Guilford Press, 1993.
- Weiss, G., Hechtman, L., Milroy, T., et al. Psychiatric status of hyperactives as adults: a controlled prospective 15-year follow-up of 63 hyperactive children. *J Am Acad Child Psychiatry* (1985) 24(2):211-20.
- Weiss, M., and Hechtman, L. A randomized double-blind trial of paroxetine and/or dextroamphetamine and problem-focused therapy for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *J Clin Psychiatry* (2006) 67(4):611-9.
- Weiss, M., Hechtman, L., and Weiss-Gerlach, E. *ADHD in adulthood. A guide to current theory, diagnosis, and treatment*. The Johns Hopkins University Press, 1999.
- Weiss, M., Safren, S. A., Solanto, M. V., et al. Research forum on psychological treatment of adults with ADHD. *J Atten Disord* (2008) 11(6):642-51.
- Welner, Z., Welner, A., Stewart, M., et al. A controlled study of siblings of hyperactive children. *J Nerv Ment Dis* (1977) 165(2):110-7.
- Wender, P. H., Reimherr, F. W., Wood, D., et al. A controlled study of methylphenidate in the treatment of attention deficit disorder, residual type, in adults. *Am J Psychiatry* (1985) 142(5):547-52.
- Wender, P. H., Reimherr, F. W., and Wood, D. R. Attention deficit disorder ('minimal brain dysfunction') in adults. A replication study of diagnosis and drug treatment. *Arch Gen Psychiatry* (1981) 38(4):449-56.

- Wernicke, J. F., Adler, L., Spencer, T., et al. Changes in symptoms and adverse events after discontinuation of atomoxetine in children and adults with attention deficit/hyperactivity disorder: a prospective, placebo-controlled assessment. *J Clin Psychopharmacol* (2004) 24(1):30-5.
- Weyandt, L. L., Linterman, I., and Rice, J. A. Reported prevalence of attentional difficulties in a general sample of college students. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment* (1995) 17:293-304.
- WHO. *The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines 1992; diagnostic criteria for research 1993*. WHO, 1993.
- Wigg, K. G., Takhar, A., Ickowicz, A., et al. Gene for the serotonin transporter and ADHD: no association with two functional polymorphisms. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (2006) 141B(6):566-70.
- Wilens, T. E. Drug therapy for adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Drugs* (2003) 63(22):2395-411.
- Wilens, T. E. Impact of ADHD and its treatment on substance abuse in adults. *J Clin Psychiatry* (2004) 65 Suppl 3:38-45.
- Wilens, T. E. The nature of the relationship between attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use. *J Clin Psychiatry* (2007) 68 Suppl 11:4-8.
- Wilens, T. E. Effects of methylphenidate on the catecholaminergic system in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol* (2008) 28(3 Suppl 2):S46-53.
- Wilens, T. E., Adler, L. A., Weiss, M. D., et al. Atomoxetine treatment of adults with ADHD and comorbid alcohol use disorders. *Drug Alcohol Depend* (2008a) 96(1-2):145-54.
- Wilens, T. E., Biederman, J., Prince, J., et al. Six-week, double-blind, placebo-controlled study of desipramine for adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* (1996) 153(9):1147-53.
- Wilens, T. E., Biederman, J., and Spencer, T. J. Venlafaxine for adult ADHD. *Am J Psychiatry* (1995a) 152(7):1099-100.
- Wilens, T. E., Biederman, J., Spencer, T. J., et al. A pilot controlled clinical trial of ABT-418, a cholinergic agonist, in the treatment of adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* (1999a) 156(12):1931-7.
- Wilens, T. E., Biederman, J., Spencer, T. J., et al. Controlled trial of high doses of pemoline for adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol* (1999b) 19(3):257-64.
- Wilens, T. E., Biederman, J., Spencer, T. J., et al. Pharmacotherapy of adult attention deficit/hyperactivity disorder: a review. *J Clin Psychopharmacol* (1995b) 15(4):270-9.

- Wilens, T. E., and Dodson, W. A clinical perspective of attention-deficit/hyperactivity disorder into adulthood. *J Clin Psychiatry* (2004) 65(10):1301-13.
- Wilens, T. E., Faraone, S. V., and Biederman, J. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Jama* (2004) 292(5):619-23.
- Wilens, T. E., Haight, B. R., Horrigan, J. P., et al. Bupropion XL in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* (2005) 57(7):793-801.
- Wilens, T. E., Klint, T., Adler, L., et al. A randomized controlled trial of a novel mixed monoamine reuptake inhibitor in adults with ADHD. *Behav Brain Funct* (2008b) 4:24.
- Wilens, T. E., Prince, J. B., Spencer, T., et al. An open trial of bupropion for the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* (2003) 54(1):9-16.
- Wilens, T. E., and Spencer, T. J. The stimulants revisited. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* (2000) 9(3):573-603, viii.
- Wilens, T. E., Spencer, T. J., Biederman, J., et al. A controlled clinical trial of bupropion for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Am J Psychiatry* (2001) 158(2):282-8.
- Wilens, T. E., Verlinden, M. H., Adler, L. A., et al. ABT-089, a neuronal nicotinic receptor partial agonist, for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: results of a pilot study. *Biol Psychiatry* (2006) 59(11):1065-70.
- Winokur, G., Coryell, W., Endicott, J., et al. Further distinctions between manic-depressive illness (bipolar disorder) and primary depressive disorder (unipolar depression). *Am J Psychiatry* (1993) 150(8):1176-81.
- Winterer, G., Musso, F., Konrad, A., et al. Association of attentional network function with exon 5 variations of the CHRNA4 gene. *Hum Mol Genet* (2007) 16(18):2165-74.
- Wolraich, M. L., Wilson, D. B., and White, J. W. The effect of sugar on behavior or cognition in children. A meta-analysis. *Jama* (1995) 274(20):1617-21.
- Wood, D. R., Reimherr, F. W., Wender, P. H., et al. Diagnosis and treatment of minimal brain dysfunction in adults: a preliminary report. *Arch Gen Psychiatry* (1976) 33(12):1453-60.
- Xu, X., Duman, E. A., Anney, R., et al. No association between two polymorphisms of the serotonin transporter gene and combined type attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (2008) 147B(7):1306-9.
- Xu, X., Mill, J., Chen, C. K., et al. Family-based association study of serotonin transporter gene polymorphisms in attention deficit hyperactivity disorder: no evidence for association in UK and Taiwanese samples. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (2005) 139B(1):11-3.

- Xu, X., Mill, J., Zhou, K., et al. Family-based association study between brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder in UK and Taiwanese samples. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (2007) 144B(1):83-6.
- Yamada, M. K., Nakanishi, K., Ohba, S., et al. Brain-derived neurotrophic factor promotes the maturation of GABAergic mechanisms in cultured hippocampal neurons. *J Neurosci* (2002) 22(17):7580-5.
- Yan, W. An investigation of adult outcome of hyperactive children in Shanghai. *Chin Med J (Engl)* (1996) 109(11):877-80.
- Yeh, C. B., Gau, S. S., Kessler, R. C., et al. Psychometric properties of the Chinese version of the adult ADHD Self-report Scale. *Int J Methods Psychiatr Res* (2008) 17(1):45-54.
- Yeo, G. S., Connie Hung, C. C., Rochford, J., et al. A de novo mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay. *Nat Neurosci* (2004) 7(11):1187-9.
- Young, S., and Gudjonsson, G. H. Growing out of ADHD: the relationship between functioning and symptoms. *J Atten Disord* (2008) 12(2):162-9.
- Zahm, D. S. Functional-anatomical implications of the nucleus accumbens core and shell subterritories. *Ann N Y Acad Sci* (1999) 877:113-28.
- Zametkin, A. J., Nordahl, T. E., Gross, M., et al. Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N Engl J Med* (1990) 323(20):1361-6.
- Zametkin, A. J., and Rapoport, J. L. Neurobiology of attention deficit disorder with hyperactivity: where have we come in 50 years? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* (1987) 26(5):676-86.
- Zhao, A. L., Su, L. Y., Zhang, Y. H., et al. Association analysis of serotonin transporter promoter gene polymorphism with ADHD and related symptomatology. *Int J Neurosci* (2005) 115(8):1183-91.
- Zhou, K., Asherson, P., Sham, P., et al. Linkage to chromosome 1p36 for attention-deficit/hyperactivity disorder traits in school and home settings. *Biol Psychiatry* (2008a) 64(7):571-6.
- Zhou, K., Dempfle, A., Arcos-Burgos, M., et al. Meta-analysis of genome-wide linkage scans of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (2008b) 147B(8):1392-8.
- Zhou, X. F., and Rush, R. A. Localization of neurotrophin-3-like immunoreactivity in the rat central nervous system. *Brain Res* (1994) 643(1-2):162-72.

- Zoroglu, S. S., Erdal, M. E., Alasehirli, B., et al. Significance of serotonin transporter gene 5-HTTLPR and variable number of tandem repeat polymorphism in attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology* (2002) 45(4):176-81.
- Zoroglu, S. S., Erdal, M. E., Erdal, N., et al. No evidence for an association between the T102C and 1438 G/A polymorphisms of the serotonin 2A receptor gene in attention deficit/hyperactivity disorder in a Turkish population. *Neuropsychobiology* (2003) 47(1):17-20.

ANEXO

ANEXO: PUBLICACIONES DURANTE EL DESARROLLO DEL TRABAJO DE TESIS DOCTORAL

1. Daigre C, **Ramos-Quiroga JA**, Valero S, Bosch R, Roncero C, Gonzalvo B: Cuestionario autoinformado de cribado de TDAH ASRS-v1.1 en adultos en tratamiento por trastornos por uso de sustancias. Actas Esp Psiquiatr *en prensa*.
2. Sánchez-Mora C, Ribasés M, **Ramos-Quiroga JA**, Casas M, Bosch R, Boreatti-Hümmer A, Heine M, Jacob C.P., Lesch K-P, Fasmer O.B., Knappskog P.M., Kooij S, Kan C, Buitelaar J.K., Mick E, Asherson P, Faraone S, Franke B, Johansson S, Haavik J, Reif A, Bayés M, Cormand B. Meta-analysis of brain-derived neurotrophic factor p.Val66Met in adult ADHD in four european populations. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. *en prensa*.
3. Ribasés M, Bosch R, Hervás A, **Ramos-Quiroga JA**, Sánchez-Mora C, Bielsa A, Gastaminza X, Guijarro-Domingo S, Nogueira M, Gómez-Barros N, Kreiker S, Groß-Lesch S, Jacob C, Lesch KP, Reif A, Johansson S, von Plessen K, Knappskog PM, Haavik J, Estivill X, Casas M, Bayés M, Cormand B: Case-control study of six genes asymmetrically expressed in the two cerebral hemispheres: association of BAIAP2 with ADHD. Biol Psychiatry *en prensa*.
4. Soliva JC, Fauquet J, Bielsa A, Rovira M, Carmona S, **Ramos-Quiroga JA**, Hilferty J, Bulbena A, Casas M, Vilarroya O: Quantitative MR analysis of caudate abnormalities in pediatric ADHD: a proposal of a diagnostic test. Psychiatry Research: Neuroimaging *en prensa*.
5. Ponsa I, **Ramos-Quiroga JA**, Ribasés M, Bosch R, Bielsa A, Ordeig MT, Morell M, Miró R, de Cid R, Estivill X, Casas M, Bayés M, Cormand B, Hervás A. Absence of cytogenetic effects in children and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with methylphenidate. Mutat Res. 2009;666(1-2):44-49.

6. **Ramos-Quiroga JA**, Bosch R, Casas M: Comprender el TDAH en adultos. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad en adultos. Barcelona Amat **2009**.
7. **Ramos-Quiroga JA**, Casas Brugué M: [Do we pay sufficient attention to the lack of care of hyperactivity in adults?]. Aten Primaria **2009**; 41(2):67-8.
8. **Ramos-Quiroga JA**, Martínez Y, Nogueira-Morais M, Bosch R, Casas M: Manual de tratamiento psicológico para adultos con TDAH. Una aproximación cognitivo-conductual. Barcelona, Ediciones Mayo, **2008**.
9. Medori R, **Ramos-Quiroga JA**, Casas M, Kooij JJ, Niemela A, Trott GE, Lee E, Buitelaar JK: A randomized, placebo-controlled trial of three fixed dosages of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry **2008**; 63(10):981-9.
10. **Ramos-Quiroga JA**, Ribases-Haro M, Bosch-Munso R, Cormand-Rifa B, Casas M: [Genetic advances in attention deficit hyperactivity disorder]. Rev Neurol **2007**; 44 Suppl 3:S51-2.
11. Castells X, Casas M, Vidal X, Bosch R, Roncero C, **Ramos-Quiroga JA**, Capella D: Efficacy of central nervous system stimulant treatment for cocaine dependence: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Addiction **2007**; 102(12):1871-87.
12. **Ramos-Quiroga JA**, Bosch-Munso R, Castells-Cervello X, Nogueira-Morais M, Garcia-Gimenez E, Casas-Brugue M: [Attention deficit hyperactivity disorder in adults: a clinical and therapeutic characterization]. Rev Neurol **2006**; 42(10):600-6.
13. Bayes M, **Ramos-Quiroga JA**, Cormand B, et al.: Large-scale genotyping in research into autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder. Rev Neurol **2005**; 40 (Suppl 1):187-90.