

Revisión

Tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención con hiperactividad

J.V. POZO DE CASTRO, J.J. DE LA GÁNDARA MARTÍN, V. GARCÍA MAYORAL, X.R. GARCÍA SOTO*

*Psiquiatra. *Psicólogo Clínico. Servicio de Psiquiatría. Equipo de Salud Mental Infanto-Juvenil. Área Sanitaria de Burgos*

RESUMEN

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es la patología psiquiátrica infantil que con más frecuencia se atiende en la práctica clínica, tanto por sus síntomas nucleares, como por la afectación de todos los ámbitos de la vida del niño. Aunque el tratamiento es multimodal, los fármacos constituyen un tratamiento fundamental. Dentro de ellos, los psicoestimulantes son los más utilizados por su eficacia y buena tolerabilidad. En una segunda línea se sitúan los antidepresivos y los agonista alfa-adrenérgicos, utilizados cuando no han resultado efectivos los psicoestimulantes o se dan ciertas circunstancias clínicas. La atomoxetina es un novedoso fármaco que se ha desarrollado específicamente para esta patología y que ofrece un buen perfil de eficacia con pocos efectos adversos. Otros fármacos están siendo estudiados para su uso en este trastorno y pueden abrir nuevas vías en el tratamiento farmacológico del TDAH.

Palabras clave: Trastorno por déficit de atención; Tratamiento; Metilfenidato; Bupropión; Atomoxetina; Clonidina.

ABSTRACT

Attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD) has become almost the major pathology in the field of child and adolescent clinical Psychiatry because of its prevalence and biographical impact. Although a multidimensional treatment is required, pharmacologic therapy represents the basic resource. The primary alternative are psychostimulants, shown as effective and well tolerated. Antidepressants and alpha adrenergic agonists are prescribed as a second option of treatment, suitable when stimulants do not work or in special clinical circumstances. Recent publications about atomoxetine, as a new medicament specifically developed for ADH, have assessed its safety and effectiveness. Investigation of pharmacological treatment of ADH keeps on, lately focused in different neurochemical mechanisms.

Key words: Attention deficit-hyperactivity disorder; Treatment; Methylphenidate; Bupropion; Atomoxetine; Clonidine.

Correspondencia: J.J. de la Gándara Martín. Hospital General Yagüe -Hospital Divino Vallés. Ctra. Santander s/n. 09006 Burgos.

Recibido: Febrero 2005. *Aceptado:* Febrero 2005

© 2005 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-NoComercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.1/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

INTRODUCCIÓN

El trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad (TDAH) es la alteración del comportamiento que con mayor frecuencia se diagnostica en la práctica clínica en niños. Se estima que, entre el 6 y el 10% de los niños en edad escolar lo presenta⁽¹⁾. El TDAH se caracteriza por una dificultad para mantener la atención, que puede ir o no acompañado también de dificultad para controlar los impulsos y el nivel de actividad motora. Esto puede provocar problemas de rendimiento escolar y del comportamiento, que se manifiestan en los diversos entornos donde el niño desarrolla sus actividades (colegio, familia...)⁽²⁾. El tratamiento, por tanto, debe incluir fármacos, junto con psicoterapia, medidas de tipo pedagógico e intervención familiar. Es imprescindible la colaboración, tanto del paciente, como de la familia; para lograrla se debe proporcionar una información adecuada sobre sus objetivos, potenciales beneficios y posibles efectos adversos.

El tratamiento farmacológico del TDAH se remonta a 1937, cuando se observó que la bencedrina (dextro y levonanfetamina en combinación) producía una mejoría significativa en niños con comportamientos disruptivos. Desde entonces se ha probado la eficacia y seguridad de otros agentes como tratamiento sintomático en el contexto de este trastorno, aunque los psicoestimulantes siguen constituyendo, hasta el momento, el tratamiento de primera línea.

Los grupos farmacológicos utilizados, con mayor o menor eficacia, incluyen psicoestimulantes antidepresivos y antihipertensivos (Tabla I).

FÁRMACOS PSICOESTIMULANTES

Los psicoestimulantes son los fármacos más utilizados en psiquiatría infanto-juvenil y su uso en la actualidad apenas es discutido, avalado por su eficacia y seguridad tras su introducción. Constituyen el tratamiento de primera línea en el TDAH⁽³⁾. Los efectos no deseables son infrecuentes, habitualmente leves y transitorios, lo que los hace preferibles a otros medicamentos indicados para este trastorno.

Los que más se han utilizados son el metilfenidato, la D-anfetamina y la pemolina. El primero es el único disponible en la actualidad en nuestro país.

TABLA I. FÁRMACOS EMPLEADOS EN EL TDAH

-
1. **Fármacos estimulantes:** metilfenidato, D-anfetamina* y pemolina*
 2. **Fármacos no estimulantes:**
 - Antidepresivos:
 - Antidepresivos tricíclicos: imipramina y desipramina*
 - Bupropión
 - Otros: moclobemida, venlafaxina y reboxetina
 - Antihipertensivos: clonidina y guanfacina*
 - Atomoxetina*
 - Otros agentes psicoactivos: donepezilo
-

* No comercializados en España o en fase de estudio.

Apenas se dispone de estudios sobre el uso de los psicoestimulantes en edad preescolar y, en general, no se aconseja su empleo antes de los 6 años de edad, cuando el niño comienza la educación primaria. Una de las razones es que el cuadro observado puede responder a un retraso en el proceso de maduración y no a un auténtico TDAH. Otros motivos son su posible menor eficacia y mayor aparición de efectos adversos⁽⁴⁾. En estos casos es preferible optar por otra modalidad de tratamiento y posponer la introducción de fármacos.

El **metilfenidato** es el fármaco de primera elección y el más utilizado en el tratamiento del TDAH desde su comercialización a finales de los años 50. Se trata de un derivado de la piperidina, que tiene estructura similar a las anfetaminas. No es, por tanto, una variante anfetamínica como la dextroanfetamina. Se piensa que el beneficio terapéutico puede ser el resultado del aumento que produce sobre los niveles de dopamina y noradrenalina en el sistema nervioso central⁽⁵⁾.

En la actualidad disponemos de dos formas de metilfenidato según la duración del efecto: de liberación inmediata (Rubifen[®]) con una duración de 2 a 4 horas, y de liberación sostenida (Concerta[®]) de 10 a 12 horas. Con ambas formas, la administración es por vía oral, se absorben fácilmente y actúan de forma rápida. Su eliminación también es rápida, antes de las 24 horas.

1. **Metilfenidato de acción inmediata** (Rubifen[®]) comienza hacer efecto a los 30-60 minutos de su toma, con una efectividad máxima a la hora o dos horas siguientes y una duración del efecto de unas 3-4 horas. Esta corta duración del

efecto hace que se administre habitualmente en dos o tres tomas a lo largo del día, para mantener su eficacia terapéutica; sin embargo, se producen amplias variaciones en la concentración plasmática del metilfenidato, con picos y valles a lo largo de la jornada. Es conveniente ajustar el horario de la toma del fármaco, para que el tiempo de máxima eficacia coincida con el momento en que el niño precise un mayor control de los problemas de atención y conducta.

La dosis diaria total oscila entre los 0,3 y 1 mg/kg de peso/día; como ya hemos comentado administradas en dos o tres veces al día; la última toma no debe retrasarse más allá de las 4 de la tarde, para que no altere la conciliación del sueño. Es recomendable comenzar con una dosis mínima e ir aumentándola de forma gradual hasta alcanzar la más eficaz^(6,7).

La administración ininterrumpida durante largo tiempo puede producir tolerancia, haciendo necesario un incremento progresivo de la dosis para obtener la misma eficacia, y potencial retraso o detención del crecimiento. Para obviar estos problemas se recomienda hacer interrupciones del tratamiento descansando durante los períodos de vacaciones. También se puede interrumpir durante los fines de semana, pero esto en función de los síntomas más relevantes que presente y de la tolerancia del entorno familiar a las conductas perturbadoras^(6,7).

Los efectos secundarios son raros, leves y transitorios. Su aparición depende de la rapidez en el incremento inicial de la dosis, de la cantidad final que se alcanza y tiene una gran variabilidad individual⁽⁷⁾. Los más frecuentes son la disminución del apetito, irritabilidad e insomnio de conciliación⁽⁸⁾. Pero algunos de estos efectos, irritabilidad y labilidad emocional en especial, se han observado con frecuencia similar al administrar placebo, por lo que podrían estar relacionados más con el propio TDAH que con la medicación en sí.

Se pueden presentar dos fenómenos relacionados con cambios en la actividad motora de estos niños. Uno, observado en algunos niños durante el tanteo de dosis, en el que la familia y el colegio refieren una "disminución excesiva" de la actividad en las horas inmediatas a la toma, y que no es más que el contraste entre la excesiva actividad motora de las épocas "sin tratamiento" y la actual "con tratamiento". Otra situación que puede darse es la reaparición muy rápida, a veces de gran intensidad, de notable actividad

motora y problemas de conducta que han estado atenuados por los psicoestimulantes (efecto rebote), y que vuelven aparecen al dejar de hacer efecto; puede ser necesario un reajuste horario de la toma del medicamento o añadir una mínima dosis por la tarde para que el "cese" del efecto no sea tan rápido^(6,7).

No existen contraindicaciones claras para su empleo. Sin embargo, deben administrarse con precaución cuando hay antecedentes personales y/o familiares de *tic*, retraso en el crecimiento o abuso de sustancias tóxicas. También es recomendable una mayor cautela si existe historia de psicosis, trastorno generalizado del desarrollo o convulsivo, en este caso es necesario asegurar la estabilización antes de instaurar un tratamiento con psicoestimulantes^(6,7).

La interacción con otros fármacos son, generalmente, leves y no representan un problema relevante. Una excepción son los IMAOs con los que no deben administrarse por riesgo de crisis hipertensivas, y es imprescindible un período de lavado previo para evitarlo. Con los antiasmáticos de uso oral como la teofilina puede darse un efecto sumativo, y es preferible su sustitución por antiasmáticos inhalados. El resto de interacciones implica una alteración en la eficacia de los fármacos e incluye antidepressivos, litio, benzodiazepinas, antihistamínicos y algunos anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital)^(6,7).

2. Metilfenidato de acción sostenida (Concerta®) se desarrolló como respuesta al inconveniente de administrar dosis repartidas y la menor efectividad de las antiguas formas de liberación gradual⁽⁹⁾. Comienza el efecto a los 60 minutos de su toma, con un punto máximo de efecto clínico entre 1 y 3 horas, manteniéndose durante 10-12 horas. La eficacia y seguridad es equiparable a metilfenidato clásico administrado en tres dosis al día, y goza de la ventaja de un mejor cumplimiento, ya que se puede reducir a una sola toma diaria. Su efecto se mantiene durante las horas siguientes al horario escolar, actuando sobre la conducta en el medio familiar y facilitando la realización del trabajo extraescolar todavía bajo el efecto del fármaco⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Las dosis oscilan, generalmente, entre 18 y 36 mg, con una dosis máxima de 54 mg. Puede comenzarse el tratamiento directamente con Concerta®, pero es una estrategia razonable realizar previamente un tanteo de la dosis con metilfenidato clásico, para, una vez encontrada, realizar una sustitución equivalente (Tabla II).

TABLA II. EQUIVALENCIAS DE DOSIS: FORMAS DE METILFENIDATO DE LIBERACIÓN INMEDIATA/SOSTENIDA

Metilfenidato de liberación inmediata (dosis matutina)	Metilfenidato de acción sostenida
5 mg	18 mg
10 mg	36 mg
15 mg	54 mg

El tratamiento con psicoestimulantes se muestra efectivo en el 70% de los pacientes⁽³⁾. Se observa mejoría en su actividad motora, en sus funciones cognitivas, la capacidad para la interacción social y el rendimiento académico⁽¹³⁾. Además del beneficio que puedan producir por sí mismos, incrementan el éxito de los tratamientos psicológicos y educativos. No existen, por el momento, predictores de respuesta; en ocasiones va a depender de la existencia de otros problemas asociados al TDAH.

En los niños con un TDAH de tipo desatento, la frecuencia e intensidad de la mejoría es menor; pero cuando se produce las dosis que precisan son más bajas que en los niños con un TDAH de tipo hiperactivo-impulsivo o combinado⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

FÁRMACOS NO ESTIMULANTES

Aunque los psicoestimulantes se han mostrado seguros y eficaces en el tratamiento del TDAH, en torno a un 30% de los niños y un 50% de los adultos no responden a ellos o no los toleran^(3,17). Disponemos de medicamentos para afrontar estas situaciones, algunos conocidos ya desde hace tiempo y otros que aún se encuentran en fase de estudio.

Antidepresivos

Los antidepresivos, junto con los estimulantes, son los fármacos más conocidos y mejor estudiados en el tratamiento del TDAH. Su efecto, o mecanismo de acción, se debe a su capacidad para aumentar la noradrenalina y la dopamina en la sinapsis, neurotransmisores implicados en el TDAH.

Antidepresivos tricíclicos

De este grupo de fármacos la imipramina y la desipramina son los más empleados.

En general, no son tan efectivos como los estimulantes. Mejoran los síntomas conductuales, pero su eficacia sobre la desatención es menor⁽¹⁸⁾.

Cuentan con la desventaja de producir efectos secundarios más numerosos, frecuentes y molestos. Incluyen sequedad de boca, estreñimiento, sedación, ganancia de peso y trastornos de la conducción cardiaca. Otro inconveniente es el desarrollo de tolerancia, lo que conlleva incrementos en la dosis y la aparición de estos efectos indeseables con mayor facilidad⁽⁶⁾.

Pacientes con TDAH asociado con ansiedad, depresión o tic pueden ser candidatos a la administración preferente de tricíclicos, si consideramos el perfil beneficios/efectos secundarios^(19,20).

En general, bajo este perfil de efectividad-efectos no deseados, estos medicamentos han quedado relegados a una segunda línea de tratamiento farmacológico. Así, se reservan para casos en los que los estimulantes han fracasado, no se pueden utilizar o aparecen efectos secundarios importantes.

Bupropión

El bupropión es un antidepresivo que, a diferencia de otros, tiene un efecto agonista indirecto dopaminérgico y noradrenérgico, lo que le hace potencialmente eficaz en el tratamiento del TDAH.

Los estudios realizados con este fármaco ofrecen peores resultados que los que aportan los estudios con psicoestimulantes. Sin embargo, se han empleado con eficacia en adolescentes con TDAH y depresión o abuso de sustancias asociado y es en estas situaciones de comorbilidad donde puede jugar un papel relevante^(21,22).

En nuestro país ha sido recientemente comercializado, pero de forma específica para el tratamiento del hábito tabáquico y excluido de los fármacos cubiertos por el sistema nacional de salud, lo que dificulta su uso para este trastorno.

Otros antidepresivos, como **moclobemida**, **venlafaxina** o **reboxetina** son principios activos con los que se han comunicado casos aislados de buena respuesta.

Atomoxetina

Este fármaco ha sido investigado, probado y propuesto específicamente para el tratamiento del TDAH.

Se trata de un potente inhibidor de la recaptación de noradrenalina. Su comercialización en EE.UU. es reciente (2003), por tanto, la experiencia con él es todavía limitada, pero las expectativas son muy esperanzadoras como indican los estudios publicados hasta el momento.

En ellos se ha visto que reduce los síntomas clave del TDAH (actividad motora excesiva, desatención y alta impulsividad) con similar eficacia que los estimulantes, tanto en niños, como en adolescentes y adultos⁽²³⁻²⁶⁾.

También parece ser especialmente útil en aquellos casos de TDAH con otra patología comórbida (ansiedad o depresión) y donde los psicoestimulantes mejoran los síntomas propios del TDAH, pero pueden empeorar esta patología asociada^(25,27).

Se manejan dosis que oscilan entre 1,2 y 1,9 mg/kg de peso/día, repartido en dos tomas. Aunque en algunos estudios se ha observado una similar eficacia durante todo el día con una sola toma matutina^(28,29).

La efectividad máxima se alcanza aproximadamente a las 4 semanas de iniciado el tratamiento y no se ha observado tolerancia (el efecto se mantiene con similar intensidad en los tratamientos prolongados)⁽³⁰⁾.

Tiene un buen perfil de efectos adversos, similar a los estimulantes. Los más frecuentes consisten en astenia, dolor abdominal, cefalea, pérdida de apetito y peso. Sin embargo, estos efectos se presentan al inicio del tratamiento, son transitorios y es excepcional que sea necesario suprimir el tratamiento por este motivo⁽³¹⁾.

En nuestro país se encuentra en fase de estudio, para su comercialización con el nombre de Stratera®.

Agonistas alfa-adrenérgicos

La clonidina y la guanfacina son fármacos agonistas alfa-adrenérgicos de acción central que actúan sobre la noradrenalina, que, como hemos señalado, es uno de los neurotransmisores implicados en el TDAH.

La clonidina mejora la actividad motora excesiva, la impulsividad y, en menor grado, la inatención. Pero es menos

efectivo que los estimulantes y produce más efectos secundarios^(32,33). Se ha mostrado especialmente eficaz en casos de TDAH asociados con tics, trastornos del sueño graves o alteraciones graves de conducta^(34,35). Aunque globalmente el efecto es menor que el de los estimulantes, puede ser útil como un fármaco de segunda elección en estas situaciones de comorbilidad⁽³⁶⁾.

La guanfacina tiene menos efectos sedativos que la clonidina y se propone como alternativa a ésta, aunque cuenta con escasos estudios sobre su utilización.

Otros agentes psicoactivos: nicotina y acetilcolina

Los receptores nicotínicos cerebrales de la acetilcolina están implicados en diversas funciones, como la atención, la memoria, el aprendizaje o el control de la actividad motora. Intervienen en estos procesos al regular la liberación de diversos neurotransmisores, tales como la dopamina y la noradrenalina, un efecto similar al que producen los fármacos estimulantes. La nicotina es un agonista de estos receptores de acetilcolina, y se la ha relacionado con algunas enfermedades, entre ellas el TDAH⁽³⁷⁾. Esta hipótesis colinérgica nos propone nuevas vías de tratamiento mediante fármacos que actúen de una forma directa o indirecta sobre la acetilcolina y sus receptores nicotínicos. En esta línea el donezepilo, inhibidor de la acetilcolinesterasa empleado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, ha sido probado con eficacia en algunos casos de TDAH que no han respondido a los fármacos convencionales o tenían un trastorno de Gilles de la Tourette asociado^(38,39).

BIBLIOGRAFÍA

1. American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement and Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Clinical practice guideline: diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2000; **105**: 1158-70.
2. American Psychiatric Association. DSM-IV Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Cuarta edición. Washington: American Psychiatric Association; 2000.
3. Cantwell DP. Attention deficit disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; **35**: 978-87.
4. Adelman AR, Morgan AM. Management of stimulant medications in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr Clin North Am* 1999; **46**: 945-63.

5. Stevenson RD, Wolraich ML. Stimulant medication therapy in the treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Clin Nort Am* 1989; **36**: 1183-97.
6. Toro Trallero J, Castro Forniellas J, García Giral M, Lazaro García L. Psicofarmacología clínica de la infancia y adolescencia. Barcelona: Masson; 1988.
7. Mardomingo Sanz MJ, Rodríguez Ramos, Velasco Martín, A. Psicofarmacología del niño y del adolescente. Madrid: Díaz de Santos; 1997.
8. Greenhill LL. Attention-deficit hyperactivity disorder: the stimulants. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am* 1995; **4**: 123-68.
9. Markowitz JS, Straughn AB, Patrick KS. Advances in the pharmacotherapy of attention-deficit-hyperactivity disorder: focus on methylphenidate formulations. *Pharmacotherapy* 2003; **23**: 1281-99.
10. Swanson J, Gupta S, Lam A, Shoulson I, Lerner M, Modi N, et al. Development of a new once-a-day formulation of methylphenidate for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder proof-of-concept and proof-of-product studies. *Arch Gen Psychiatry* 2003; **60**: 204-11.
11. Wolraich ML, Greenhill LL, Pelham W, Swanson J, Wilens T, Palumbo D, et al. Randomized, controlled trial of OROS methylphenidate once a day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2001; **108**: 883-92.
12. Wilens T, Pelham W, Stein M, Conners CK, Abikoff H, Atkins M, et al. ADHD treatment with once-daily OROS methylphenidate: interim 12 month results from a long-term open-label study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; **42**: 424-33.
13. Dulcan M. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; **36** (suppl 10): S85-121.
14. Famuralo R, Tento T. The effect of methylphenidate on school grades in children with attention deficit disorder without hyperactivity: a preliminary report. *J Clin Psychiatry* 1987; **48**: 112-4.
15. Ullmann RK, Sleator EK. Attention deficit disorder children with and without hyperactivity: which behaviors are helped by stimulants? *Clin Pediatr* 1985; **24**: 547-51.
16. Barkley RA, DuPaul GJ, McMurray MB. Attention deficit disorder with and without hyperactivity: clinical response to three dose levels of methylphenidate. *Pediatrics* 1991; **87**: 519-31.
17. Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ, Prince J. Pharmacotherapy of adult attention deficit/hyperactivity disorder: a review. *J Clin Psychopharmacol* 1995; **15**: 270-8.
18. Tuchman RF. Tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. En: Mula F (eds.). Trastornos por déficit de atención con hiperactividad. Barcelona: Viguera Editores; 2004. p. 169-81.
19. Biederman J, Baldessarini RJ, Wright V, Keenan K, Faraone S. A double-blind placebo controlled study of desipramine in the treatment ADD, III: lack of impact of comorbidity and family history factors on clinical response. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; **32**: 199-204.
20. Spencer TJ, Biederman J, Coffey B, Geller D, Crawford M, Bearman SK, et al. A double-blind comparison of desipramine and placebo in children and adolescents with chronic tic disorder and comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; **59**: 649-56.
21. Daviss WB, Bentivoglio P, Racusin R, Brown KM, Bostic JQ, Wiley L. Bupropion sustained release in adolescents with comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder and depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; **40**: 307-14.
22. Riggs PD, Leon SL, Mikulich SK, Pottle LC. An open trial of bupropion for ADHD in adolescents with substance use disorders and conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988; **37**: 1271-8.
23. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Prince J, Hatch M, Jones J, et al. Effectiveness and tolerability of tomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1998; **155**: 693-5.
24. Kratochvil CJ, Heiligenstein JH, Dittmann R, Spencer TJ, Biederman, Wernicke J, et al. Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; **41**: 776-84.
25. Michelson D, Faries D, Wernicke JF, Kelsey D, Kendrick K, Sallee FR, et al. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics* 2001; **108** (5): e83.
26. Biederman J, Heiligenstein JH, Faries D, Galil N, Dittman R, Emslie J, et al. Efficacy of atomoxetine versus placebo in school-age girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2002; **110**: 75-81.
27. Spencer T, Biederman J, Heiligenstein J, Wilens T, Faries D, Prince J, et al. An open-label, dose-ranging study of atomoxetine in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001; **11** (3): 251-65.
28. Michelson D, Allen AJ, Busner J, Casat C, Dunn D, Kratochvil CJ, et al. Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2002; **159**: 1896-901.
29. Kelsey DK, Summer CR, Casat CD, Coury DL, Quintana H, Saylor KE, et al. Once-daily atomoxetine treatment for children with attention-deficit/hyperactivity disorder: including an assessment of evening and morning behavior: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2004; **114**: e1-e8.
30. Michelson D, Buitelaar JK, Danckaerts M, Gillberg C, Spencer TJ, Zuddas A, et al. Relapse prevention in pediatric patients with ADHD treated with atomoxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; **43**: 896-904.

31. Wernicke JF, Kratochvil CJ. Safety profile of atomoxetine in the treatment of children and adolescents with ADHD. *J Clin Psychiatry* 2002; **63** (suppl12): 50-5.
32. Connor DF, Fletcher KE, Swanson JM. A meta-analysis of clonidine for symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; **38**: 1551-9.
33. Hunt RD, Minderaa RB, Cohen DJ. The therapeutic effect of clonidine in attention deficit disorder with hyperactivity: a comparison with placebo and methylphenidate. *Psychopharmacol Bull* 1986; **22**: 229-36.
34. Steingard R, Biederman J, Spencer T, Wilens, González A. Comparison of clonidine response in the treatment of TDAH with and without comorbid tics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; **32**: 350-3.
35. Prince JB, Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ, Wozniak JR. Clonidine for sleep disturbances associated with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic chart review of 62 cases. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; **35**: 599-605.
36. Gutiérrez Casares JR, Insa Gómez FJ, Pérez Rodríguez A, Martín Lunar MT, Galán Moreno F, Martínez Rey T. Agonistas adrenérgicos en psiquiatría infantil: I. Clonidina. *Rev Esp Psq Inf-Juv* 2003; **3**: 126-38.
37. Rezvani AH, Levin ED. Cognitive effects of nicotine. *Biol Psychiatry* 2001; **49** (3): 258-67.
38. Wilens TE, Biederman J, Wong J, Spencer TJ, Price JB. Adjunctive donepezil in attention deficit hyperactivity disorder youth: case series. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000; **10** (3): 217-22.
39. Hoopes SP. Donepezil for Tourette's disorder and ADHD. *J Clin Psychopharmacol* 1999; **19** (4): 381-2.