



ARTÍCULO ESPECIAL

Sobre el trastorno por déficit de atención e hiperactividad: consolidaciones, actualizaciones y perspectivas

On attention deficit hyperactivity disorder: Consolidations, updates and perspectives

Ximena Carrasco-Chaparro^{a,b,c}✉

^a Profesora Asociada de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile – Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Oriente - Unidad de Neurología del Hospital Pediátrico Dr. Luis Calvo Mackenna. Santiago, Chile.

^b Clínica Alemana de Santiago. Santiago, Chile.

^c Fundación Soymás - La Pintana. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 13 04 2022

Aceptado: 01 08 2022

Key words:

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD); Self-Regulation, Neurodevelopmental Disorders (NDD); ADHD Genetics; ADHD Treatment.

Palabras clave:

Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH); Autorregulación; Trastornos del Neurodesarrollo (TND); Genética del TDAH; Tratamiento del TDAH.

RESUMEN

El presente artículo entrega una actualización sobre el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), el más frecuente y controvertido trastorno neuropsiquiátrico en la edad pediátrica, que afecta también a adultos, y que ha sido objeto de investigaciones científicas por décadas. Fruto de ello, antiguos conceptos se han fundamentado y consolidado, otros han evolucionado y muchos siguen generando debate. La epidemiología, las neurociencias y la genética, con tecnologías de punta, aplicadas a estudios multicéntricos con enormes cifras de pacientes y controles, como también seguimientos de largo plazo, han hecho contribuciones importantes; consensos internacionales de expertos han permitido la traslación al quehacer clínico. Se trata de un trastorno del neurodesarrollo de redes encefálicas que participan, en términos generales, en la autorregulación. Es un cuadro heterogéneo en todos los planos de análisis (clínico, neurocognitivo y etiopatogénico); multicausal, promiscuo, transgeneracional, causa y consecuencia de adversidad biopsicosocial y, por tanto, una condición de vulnerabilidad para la salud y la supervivencia. Constituye una amenaza en términos sociales, desde los contextos escolares y académicos, pero más aún, riesgo de embarazo adolescente, abuso de sustancias, criminalidad y pobreza. Para los especialistas en neurodesarrollo es imperativo mantenerse actualizados en este trascendente tema, realizar tratamientos adecuados e influir en políticas sociales que lo consideren en toda su dimensión.

ABSTRACT

This article provides an update on Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), the most frequent and controversial neuropsychiatric disorder in children, which also affects adults, and which has been the subject of scientific research for decades. As a result, old concepts have been founded and consolidated, others have evolved and many continue to generate debate. Epidemiology, neuroscience and genetics, with state-of-the-art technologies, applied to multicenter studies with huge numbers of patients and controls, as well as

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: xcarrasc@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2022.08.001>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2021 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



long-term follow-ups, have made important contributions; international consensus of experts have allowed the translation to clinical practice. It is a neurodevelopmental disorder of brain networks that participate, in general terms, in self-regulation. ADHD constitutes a heterogeneous picture on all levels of analysis (clinical, neurocognitive and etiopathogenic); multicausal, promiscuous, transgenerational, cause and consequence of biopsychosocial adversity and, therefore, a condition of vulnerability for health and survival. It constitutes a threat in social terms, from school and academic contexts, but even more, it is a risk for teenage pregnancy, substance abuse, crime and poverty. For specialists in neurodevelopment, it is imperative to keep up-to-date on this important topic, carry out appropriate treatments and influence social policies that consider it in all its dimensions.

INTRODUCCIÓN

El presente artículo sintetiza una charla que, con el mismo título, presenté en el último Congreso de la Sociedad de Psiquiatría y Neurología de la Infancia y Adolescencia (SOPNIA) en 2021. Los subtítulos remedan los de un artículo de reflexión sobre el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), de dos reconocidos autores, tras 20 años de investigaciones sobre el tema¹. A ese hilo conductor fui añadiendo información de importantes fuentes e incluí algunos aportes propios, fruto del trabajo en el equipo de neurociencia cognitiva que integro², coincidentemente dedicado a investigar sobre TDAH en Chile por ya más de 20 años.

1. Sobre definiciones y conceptos:

El TDAH, es un trastorno del neurodesarrollo (TND) caracterizado clínicamente por un patrón persistente de inatención y/o hiperactividad/impulsividad^{2,3}. Como endofenotipo⁴, dos constructos psicológicos son los más aceptados: “déficit del control inhibitorio”, propuesta de Russell Barkley^{4,5} y “aversión por el retardo” [...de la recompensa], propuesta de Edmund Sonuga-Barke⁶. Ambas teorías no son excluyentes, aceptándose la *multicausalidad* del cuadro, bajo el paraguas de una alteración del desarrollo de los mecanismos neurobiológicos que median la *autorregulación*^{7,8}. La Figura 1 esquematiza esta conceptualización general.

Figura 1. Esquematación del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en tres niveles a modo de iceberg (el nivel superior es lo más evidente semiológicamente)



Los tres niveles tienen especificidad relativa, pudiendo ser compartidos con otros trastornos del neurodesarrollo y psiquiátricos.

- ¹ Francisco Aboitiz, Claudia Andrade, Pablo Billeke, Diego Cosmelli, Vladimir López, Javier López, Rodrigo Ortega, Tomás Ossandón, Francisco Rothhammer, Paula Rothhammer, Francisco Zamorano y estudiantes.
- ² Endofenotipo: Rasgo biológico cuantificable y heredable, subyacente a un cuadro neuropsiquiátrico (fenotipo). Se puede identificar en varios miembros de una familia y segrega junto con la enfermedad. Su frecuencia en los familiares sanos es mayor que en población general, sin alcanzar el umbral clínico de severidad, es decir, es un rasgo, independiente del estado de enfermedad. Por lo mismo, el endofenotipo se asocia más directamente al genotipo que al fenotipo clínico.

Es una condición crónica que se manifiesta *generalmente* en edad pediátrica (preescolar, escolar o adolescente), pudiendo continuar en la adultez, ya sea alcanzando criterios diagnósticos o, principalmente, como síntomas que pueden generar disfuncionalidad.

El TDAH tiene un sustrato fisiopatológico heterogéneo y multifactorial (genético y/o epigenético y/o ambiental), con muy alta heredabilidad, y de presentación variable entre pacientes, con una gradiente de severidad que va desde cuadros leves (incluso subclínicos) a otros severamente disruptivos^{9,10}.

Contrariamente a la visión popular (e incluso de una fracción de profesionales del área), de que el diagnóstico del TDAH es trivial e incluso facticio, debemos enfatizar su complejidad, por los múltiples cuadros diferenciales, comorbilidades y factores a considerar para su enfrentamiento, como también por sus tremendas implicancias sobre la biografía y el bienestar de quienes lo padecen, incluyendo una mayor tasa de mortalidad^{11,12}.

La primera publicación sobre TDAH data de 1798, cuando el médico escocés Alexander Crichton publicó lo que llamó “dificultad para atender”, cuya descripción concuerda con los rasgos de inatención. Desde entonces ha evolucionado en denominaciones y conceptualizaciones, siendo probablemente “disfunción cerebral mínima” una de las más famosas y rescatada actualmente desde la perspectiva neurobiológica. Desde el DSM-III (1980), se acuñó el nombre que usamos actualmente, con sutiles variaciones^{13,14}. Las últimas versiones de los manuales de criterios diagnósticos y clasificación de enfermedades, DSM-5 de 2013² e ICD-11 de 2019³, concuerdan entre sí, gracias a que la investigación científica en la materia aporta bases cada vez más robustas.

Respecto a los subtipos de TDAH, dada la observación de que un mismo paciente puede variar en la presentación de síntomas, usualmente desde hiperactividad e impulsividad (HI) en etapa preescolar, a síntomas de HI e inatención en la etapa escolar, y síntomas mayoritariamente atencionales en la adolescencia, descubriéndose además que la base neurobiológica de ambas dimensiones es similar o igual, actualmente la propuesta es no diagnosticar un subtipo categórico sino, prudentemente, referirse a “subtipo predominante”¹¹.

Otra evolución conceptual es la aceptación de la comorbilidad entre TDAH y todos los demás TND, entre ellos el Trastorno del Espectro Autista (TEA) y diversos cuadros de Déficit Intelectual (DI), asociaciones vistas frecuentemente en la práctica clínica^{15,16}.

La distinción entre diagnósticos diferenciales y comorbilidades es una de las dificultades en la evaluación de quien consulta por sospecha de TDAH. La aparición de morbilidad psiquiátrica es un riesgo alto en tales pacientes, incluso preescolares, probablemente debido a la importancia que tiene el desarrollo de la

autorregulación para la salud mental¹⁷⁻¹⁹. Es en este sentido un cuadro “promiscuo” en cuanto se mezcla con otros cuadros, se camufla y varía en el tiempo.

La autorregulación, definida como la *capacidad para monitorizar y controlar voluntariamente la propia conducta, emociones y pensamiento en función de adaptarse adecuadamente a las demandas ambientales*, es una función compleja neurobiológicamente, que involucra al control cognitivo (*funciones ejecutivas) por una parte, y a otros múltiples determinantes no-conscientes de la conducta por otra (Figura 2)¹⁸⁻²⁰.

La autorregulación incluye la regulación emocional y el control de impulsos, sirve para la toma de perspectiva, el desempeño social, el enfrentamiento de situaciones estresantes y de cualquier desafío que demande capacidad de esfuerzo, como los deberes académicos, laborales o familiares. Por otra parte, la percepción de autocontrol y el ejercicio del mismo, favorecen la autoestima. La autorregulación se hace más claramente evidente a partir de los 3 años y experimenta un desarrollo creciente hasta la adultez¹⁸⁻²¹.

Si bien *todas las facetas de la atención* están involucradas en la autorregulación, ésta depende de mucho más; en consecuencia, el TDAH es más que una falla atencional.

En línea con lo dicho, los pacientes en quienes se llega al diagnóstico de TDAH pueden consultar por motivos diversos, no sólo por sus síntomas cardinales (inatención, hiperactividad, impulsividad). A distintas edades, las posibilidades son múltiples: temperamento difícil, retraso del desarrollo psicomotor leve, “inmadurez”, retraso en aprendizajes básicos (p.ej. lenguaje), bajo rendimiento en cualquier contexto, dificultades sociales, escasa motivación, malos hábitos, indisciplina, etc.

Particularmente, la *desregulación emocional* sería un rasgo frecuente en TDAH, incluso propuesta como una tercera dimensión del trastorno^{22,23}. Además, se debe estar alerta respecto a que a la base de muchos cuadros psiquiátricos de los ejes I y/o II, podría subyacer un TDAH como comorbilidad.

Sobre el tema diagnóstico, Cortese y Coghill¹ señalan algunos desafíos pendientes:

i) Evolucionar desde el umbral numérico de criterios que rige actualmente en el DSM, hacia una evaluación más precisa del grado de impedimento funcional que el sujeto experimenta debido a sus características (que prime la magnitud de la repercusión del cuadro en la vida del individuo por sobre el número de criterios para el diagnóstico).

ii) Añadir una perspectiva dimensional más que categorial al enfrentamiento del TDAH²⁴, es decir, el TDAH y sus particulares dimensiones, deben ser vistos como el extremo de un *continuum*

de rasgos presentes en la población general, que superan el umbral clínico. Basta con detectar dimensiones con afectación clínica o riesgo, para intervenirlas terapéuticamente. Esto parece lógico desde la mirada del neurodesarrollo y también útil con fines de investigación.

iii) *Reevaluar la validez de que los síntomas de inatención sean iguales en número que los de hiperactividad e impulsividad, cuando la dimensión atencional parece ser más relevante.*

iv) *Resolver cómo valorar e integrar la información que llega de diversas fuentes (el propio sujeto, padres, cónyuge, profesores).*

Plantean además otros dos dilemas: *¿Existe el “tempo cognitivo lento” como una entidad diferente del TDA de predominio inatento?* y *¿Existen pacientes con TDAH de inicio tardío, en la adolescencia pasados los 12 años o en la adultez (“late-onset ADHD”)?*

Respecto a los “late-onset” (LO), estudios sobre TDAH en adultos han revelado que la mayoría de esos pacientes no cumplía con criterios del cuadro en la niñez. Otras investigaciones sin embargo muestran que en la mayor parte de tales casos sí existían previamente rasgos de TDAH sin alcanzar el umbral diagnóstico, o que se presentaba algún otro trastorno, como oposicionismo-desafiante, es decir, no serían realmente LO. Por otra parte, un TDAH tardío podría surgir del efecto deletéreo de consumo de drogas o adicción a video-juegos, aunque la relación causal se vuelve confusa por la alta comorbilidad entre TDAH y conductas de abuso²⁶⁻²⁸.

Sobre lo mismo, DSM-5 e ICD-11 desplazaron la edad de inicio de los síntomas de TDAH desde los 7 a los 12 años. Fue un acuerdo de expertos en base a evidencias epidemiológicas. Creo que no se ha considerado suficientemente que el neurodesarrollo se extiende hasta la adultez y que, para la conectividad frontal en particular, la adolescencia es un período de alta plasticidad y, por ende, vulnerabilidad²⁹⁻³¹. Se podría comprender entonces una aparición tardía de TDAH cercana a los 18 años o más.

Como sea, independientemente de la edad límite de su aparición, el consenso es que el TDAH **es un trastorno del neurodesarrollo y no un cuadro adquirido.**

2. Epidemiología

La prevalencia de TDAH se encuentra entre 5 y 7,2% de la población pediátrica en países occidentales desarrollados, con predominancia masculina más marcada en la niñez. Esta cifra se ha mantenido relativamente estable en el tiempo³²⁻³⁴.

Lo que ha aumentado son las derivaciones a especialistas y diagnósticos y, como consecuencia de ello, la prescripción de me-

dicamentos para el tratamiento del cuadro, mayoritariamente psicoestimulantes^{35,36}.

Es importante señalar que existiría una brecha importante entre la prevalencia comunitaria de TDAH detectada mediante estudios de campo y la prevalencia “administrativa” de TDAH determinada en base a las cifras de personas diagnosticadas con TDAH, es decir, que han sido atendidas clínicamente. En las poblaciones clínicas, la predominancia masculina es mayor. En otras palabras, lejos de haber un “sobrediagnóstico de TDAH”, parece existir un subdiagnóstico, y este subdiagnóstico es más acentuado para las mujeres³⁷.

Los pacientes con TDAH se mueren más prematuramente que la población general, por causas variadas, no sólo accidentales^{12,37,38}.

En Chile, la encuesta de epidemiología psiquiátrica en niños y adolescentes, hecha por Benjamín Vicente y colaboradores en cuatro regiones entre 2007 y 2009, utilizando criterios del DSM-IV, mostró una prevalencia de TDAH de 10,3% aplicando el factor impedimento (15% sin él), representando el más frecuente de los trastornos neuropsiquiátricos pediátricos. Siendo un estudio de campo, no hubo diferencia en la frecuencia por sexo. Sólo una fracción de los casos detectados había sido atendida clínicamente³⁹.

¿Son estas altas cifras reproducibles? ¿Es el TDAH más frecuente en países no-desarrollados como el nuestro? Ello no debería extrañar, entendiendo la fisiopatología de los TND.

El TDAH está sobrerrepresentado en contextos socialmente vulnerables y sus consecuencias en esos ambientes pueden ser nefastas (mucho peores que en contextos sociales favorecidos); se convierte allí en un factor de perpetuación de pobreza y adversidades, entre ellas maltrato... un círculo vicioso difícil de cortar. Siendo el TDAH un trastorno que incide radicalmente en la población en términos de salud y en parámetros sociales (amenaza en cuanto a nivel educacional, estatus socioeconómico, criminalidad, sobrevida), nos urge una actualización nacional sobre la prevalencia de TDAH, con miras a un adecuado diseño de políticas públicas.

3. Causas genéticas y ambientales

Estudios en gemelos y en niños adoptados han establecido que la heredabilidad del TDAH es muy alta, entre 76% y 90%. Los familiares de primer grado de personas con TDAH tienen un riesgo 5 a 9 veces mayor que el de la población general de presentar el cuadro, o de tener otros TND, entre ellos TEA^{40,41}.

^c Tempo cognitivo lento, constructo en revisión, corresponde a un conglomerado de características temperamentales que suelen agregarse entre sí: p.ej. lentitud en el actuar y en el pensar, hipoactividad y baja en la alerta (aparición somnolienta). No necesariamente estos rasgos generan impedimento funcional y aún faltan estudios que comprueben su estabilidad en el tiempo y su rol en la aparición de psicopatología. Se puede traslapar en ciertos casos con el TDAH predominantemente inatento, pero también podría darse aisladamente, sin TDAH²⁵.

Tras décadas de estudio, y confirmando la octogenaria conceptualización de este cuadro como un *síndrome* (de etiología diversa), se concluye hoy que TDAH obedece a una variada combinación de caracteres genéticos (cada uno con bajo poder de efecto en la mayor parte de los casos), en interacción con factores ambientales. En resumen, tal como es el neurodesarrollo en general, el TDAH es, mayoritariamente, *poligénico-multifactorial*. Variaciones en la combinatoria de factores explicarían la presencia de diferentes diagnósticos en miembros de una misma familia^{7,40-45}.

Desde los años 90 a la primera década de este siglo, predominó la estrategia de búsqueda de “genes candidatos” en la fisiopatología del TDAH. Como era lógico, se buscaron variaciones (alelos más que mutaciones) en genes codificantes de proteínas del sistema dopaminérgico, el más selectivo neuromodulador de circuitos fronto-estriales, coincidiendo con el apogeo de la “teoría dopaminérgica del TDAH”⁴⁶. El gen de un receptor de dopamina de acción post-sináptica inhibitoria, con alta expresión en neuronas gabaérgicas de la corteza prefrontal (*DRD-4*), fue uno de los candidatos, encontrándose que una variante de menor funcionalidad, el alelo *DRD-4-7R*, demostraba más asociaciones positivas que negativas con el trastorno en diferentes estudios. El gen del transportador presináptico de dopamina (*DAT-1*), fue el segundo directamente relacionado con TDAH, en particular su alelo de 10 repeticiones, disfuncional en la recaptura de dopamina a los terminales axónicos^{47,48}. La asociación de estas dos variaciones genéticas en población chilena confería un muy significativo riesgo de TDAH⁴⁹. Múltiples fueron los candidatos estudiados en sistemas de neurotransmisores dopaminérgico, serotoninérgico y noradrenérgico, mecanismos ubicuos de excitación y más; los dos citados fueron los que contaron con mayor número de estudios con asociación positiva, sin embargo, no eran hallazgos consistentes y daban cuenta de una baja proporción del total de casos.

El presente siglo ha visto el florecimiento de los estudios de genoma total. Los de tipo GWAS (*genome-wide association studies*), que comparan una gran población de sujetos con TDAH contra controles de desarrollo típico, han demostrado que *variantes genéticas comunes múltiples*, son factores de riesgo de TDAH y de otros TND y trastornos psiquiátricos, como asimismo de rasgos en la población general. Mediante un GWAS multicéntrico internacional, que reunió a 20183 sujetos con TDAH y 35191 controles, de Europa, Estados Unidos y China, población suficientemente grande para poder demostrar los efectos, se identificaron 12 *loci* de riesgo de TDAH, 10 de ellos codificantes de genes, dos de ellos intergénicos; el locus 1, en el cromosoma 1, es una región codificante de 11 genes y es de todos los identificados, el locus con asociación más significativa a TDAH⁵⁰. Curiosamente la heredabilidad del TDAH estimada con los estudios GWAS es mucho más baja que la reportada con estudios de ge-

melos, tema en investigación; parte de la diferencia podría estar dada por el componente epigenético de la heredabilidad¹⁰.

A ese tipo de estudio se ha sumado el análisis de vías (*pathway analysis*), que agrega la información de la funcionalidad de los genes (qué genes se expresan en una misma ruta o función, o sea, cuáles rutas funcionales parecen relevantes para el trastorno). Se ha descubierto, por ejemplo, el involucramiento fisiopatológico de canales de potasio (excitabilidad neuronal), de factores de crecimiento de fibroblastos (formación y plasticidad del sistema nervioso) y de la vía de señalización Rho (cascada de transducción de señales mediadas por GTPasas, que participa en dinámica del citoesqueleto, adhesión celular, ciclo celular y regulación de expresión génica)⁵¹. Variaciones en el número de copias (CNV), ya sea microdeleciones o microduplicaciones, y variantes genéticas raras (<1% de frecuencia en la población), como la microdelección 22q11, también pueden asociarse a TDAH^{9,10,52}.

Se han descubierto correlaciones genéticas directas significativas entre TDAH y condiciones como tabaquismo, cáncer pulmonar de células escamosas, sobrepeso y obesidad mórbida, diabetes mellitus tipo 2, hipertrigliceridemia y número de hijos. Correlación negativa con TDAH se demuestra con edad al tener el primer hijo, edad de la muerte de los padres, coeficiente intelectual en la niñez, grados de escolaridad/universidad, bienestar subjetivo, entre otros⁵⁰. Estas asociaciones podrían estar mediadas por déficits en autorregulación: malos hábitos de vida, escasa planificación, indisciplina y/o escasa capacidad de esfuerzo.

Como factores etiopatogénicos *ambientales* del TDAH, destacan la prematuridad, el bajo peso de nacimiento, la exposición a plomo ambiental y los condicionantes de estrés tóxico durante el desarrollo temprano (adversidad biopsicosocial temprana: pobreza, maltrato y abuso, depresión materna, negligencia). Todos los mencionados pueden obedecer también a determinantes genéticos de TDAH, de allí que se requieren estudios mejor controlados y en mayores poblaciones, sin embargo, todos ellos pueden desencadenar mecanismos fisiopatológicos que conduzcan a disfunción mínima del desarrollo y trastornos como TDAH, lo que además demuestran modelos animales^{14,15,42,45,47}.

La adversidad sostenida, demostrada en niños institucionalizados por tiempo prolongado en orfanatos con pobres condiciones de cuidado y estimulación del estudio ERA, un ejemplo de “experimento natural”, mostró que en tales condiciones de privación había mayor persistencia de TDAH y, más aún, podía aparecer un TDAH *de novo* en la adolescencia tardía; posteriormente demostraron que tal privación prolongada afectaría el volumen cerebral irreversiblemente^{53,54}. En esa línea, una

revisión sobre efectos del maltrato sobre redes encefálicas demostró, entre otros hallazgos, que la red cíngulo-opercular, importante en el funcionamiento ejecutivo, se ve empobrecida en individuos adultos con antecedente de exposición a maltrato en la niñez⁵⁵. Los efectos de los eventos adversos tempranos sobre la salud mental, entre ellos el TDAH, deben ser priorizados en el diseño de políticas públicas de la niñez⁵⁶.

4. Neuroimágenes y neurocognición

Son múltiples las fallas neurocognitivas observadas en pacientes con TDAH: funciones ejecutivas en general (memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva, planificación, control inhibitorio), motivaciones y nivel de alerta, entre otras. Todas ellas afectan la autorregulación. Tareas de rendimiento continuo y test de variabilidad en tiempos de respuesta son los más consistentemente diferenciadores de sujetos con TDAH respecto a controles⁵⁷. Sin embargo, el TDAH es más que una disfunción ejecutiva. Ya en 2006 se propuso que, siendo los circuitos fronto-estriales protagonistas de la disfunción en TDAH, un subgrupo de pacientes tendría alterada la conectividad del estriado ventral (núcleo accumbens) y la corteza órbita-frontal, circuito que denominaron "hot", predominando la impulsividad, la hiperactividad y la desregulación emocional, y otro subgrupo, con disfunción en la red estriado dorsal - corteza prefrontal dorso-lateral (circuito "cool"), relacionado con funciones ejecutivas, demostraría más inatención⁵⁸ (Figura 2).

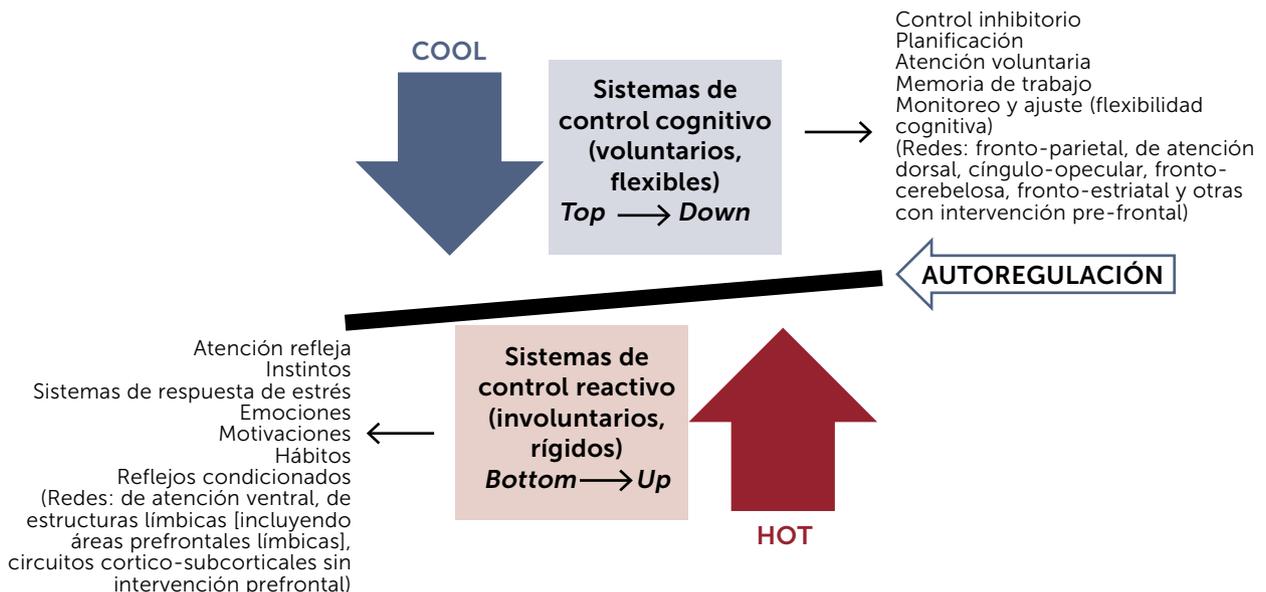
Los estudios de resonancia magnética funcional en estado de reposo^d en sujetos con TDAH, han mostrado alteraciones en la red fronto-parietal (implicada en memoria de trabajo) y en la red de atención dorsal, implicada en alerta y atención voluntaria⁶¹. Asimismo, se ha observado interferencia entre tales redes: la irrupción del *default network* (de la divagación mental sin propósito específico) cuando se está ejecutando una tarea cognitiva que involucra a la red fronto-parietal y la red de atención dorsal, genera lapsos atencionales y variabilidad en los tiempos de respuesta⁶².

La corteza prefrontal, nodo importante de las redes antes citadas, ha demostrado un funcionamiento diferencial en múltiples investigaciones, también locales: una activación excesiva de la corteza prefrontal dorso-lateral en pacientes con TDAH respecto a controles de desarrollo típico, para dar respuestas a una tarea de control inhibitorio tipo *stroop*⁶³.

Estructuralmente también se han reportado diferencias significativas en el volumen del encéfalo total y de regiones particulares supra e infra-tentoriales, teniendo, en general, volúmenes menores los individuos con TDAH^{64,65}.

Un parámetro que evoluciona en el transcurso del desarrollo, con un incremento seguido de decremento hasta alcanzar un óptimo, es el grosor de la corteza cerebral. En esa trayectoria, los sujetos con TDAH demuestran un retraso significativo, más

Figura 2. Representación esquemática de la autorregulación con dos componentes principales (no siempre en antagonismo), los que a su vez involucran a diversos sistemas y redes neurales



^d Las redes de estado de reposo (*resting state networks*) de mayor consistencia en los estudios de resonancia magnética funcional son: red de atención dorsal, red de atención ventral, red fronto-parietal, red cíngulo-opercular, red por defecto (*default network*), red visual, red somatosensorial-motora y red auditiva^{59,60}.

marcado en la corteza prefrontal⁶⁶, un hallazgo más que avala la concepción del TDAH como un TND.

5. Tratamiento

Lo expuesto a continuación se basa en excelentes revisiones que consideran más que las investigaciones propiciadas por compañías farmacéuticas, las de grupos académicos multicéntricos independientes^{1,10, 67-74}.

El TDAH debe ser enfrentado como una condición crónica y evolutiva, que puede emerger clínicamente a diferentes edades durante el desarrollo, que acompaña a los sujetos en el transcurso de su biografía por tiempos variables, existiendo la posibilidad de remisión. Lo mismo sucede con sus comorbilidades. Por ende, los focos de intervención van cambiando en el tiempo.

Como todo síndrome neuropsiquiátrico, es tan heterogéneo como lo es cada individuo. Se deben considerar, para cada caso, los síntomas predominantes, los impedimentos funcionales, las comorbilidades, el nivel intelectual, las exigencias ambientales, etc.

Máxima consideración merece el ambiente familiar, particularmente sus adversidades como la existencia de TDAH o morbilidad psiquiátrica en los padres, hecho que puede dificultar el acatamiento de las indicaciones, es factor de riesgo de persistencia e incide directamente en la salud mental del paciente. Esto debe ser intervenido con prioridad.

Como en todo trastorno del desarrollo se deben estimular las dimensiones afectadas, que en el caso del TDAH son las funciones de autorregulación (funciones ejecutivas, regulación emocional, empatía y otras). Para ello son las intervenciones sobre crianza y educación en padres y profesores y la psicoeducación del propio sujeto, especialmente en adolescentes y adultos. Se deben potenciar asimismo las habilidades del paciente, en pro de experiencias de logro que favorezcan su autoestima.

Un pilar del tratamiento en los casos moderados o severos, será el alivio de los síntomas propios del TDAH. En este aspecto, el rol positivo de los fármacos psicoestimulantes (metilfenidato y anfetamina) y no-psycoestimulantes (atomoxetina, guanfacina y clonidina) *en el corto plazo* ha sido demostrado en múltiples estudios randomizados-controlados contra placebo.

Los psicoestimulantes, moduladores de la concentración de dopamina y noradrenalina en las sinapsis de sus regiones blanco (principalmente cuerpo estriado y corteza frontal), potencian la actividad de las redes neurales de las que toman parte: fronto-parietal y meso-límbica y los circuitos fronto-estriatal y fronto-cerebeloso, todos involucrados en el control cognitivo.

El efecto de largo plazo, sin embargo, no parece depender de los

fármacos, sino de la maduración y de la modelación del carácter a través de la experiencia.

Una eficacia modesta y no consistente, pero buena tolerabilidad, muestra la ingesta de ácidos grasos polinsaturados; similar eficacia tendría el *neurofeedback*, con tolerabilidad algo menor. No han logrado demostrar eficacia los entrenamientos cognitivos con programas computacionales, aparentemente por su escasa generalización al contexto natural. El rol del ejercicio físico es prometedor en cuanto mejorar funciones ejecutivas, aunque menos claro en términos del TDAH propiamente tal.

La combinación de terapia farmacológica (psycoestimulantes o no-psycoestimulantes) con intervenciones conductuales, y la asociación de psycoestimulantes y no-psycoestimulantes (p.ej. metilfenidato y atomoxetina), demuestran también buena eficacia y tolerabilidad.

Aproximadamente un tercio de los pacientes serían no-respondedores a los medicamentos de primera línea. En un estudio propio hace ya más de 10 años encontramos, en concordancia con la literatura, que los no-respondedores se caracterizaban por una mayor presencia de comorbilidades psiquiátricas, menor CI y características genéticas particulares en el transportador de dopamina DAT1, descritas como factor de hiporrespuesta a estos fármacos (datos personales no publicados). Actualmente la farmacogenética ha revelado variantes que podrían explicar esta resistencia farmacológica. Un muy preocupante factor de resistencia a los tratamientos pudiera ser la presencia de maltrato en alguna de sus formas⁷⁵.

En preescolares la primera opción serán las intervenciones centradas en parentalidad, pero en casos más severos sí se puede y debe considerar el uso de fármacos psycoestimulantes, estando alertas a una mayor tasa de efectos adversos. A toda edad, los casos leves podrían prescindir de medicamentos y ser tratados con medidas psycoeducativas en diferentes focos (personal, familiar y escolar).

Un porcentaje importante de los casos de TDAH remiten en la adolescencia (aproximadamente 40%) y otro tanto en la adultez (50 a 60%)⁷⁶. Entre los principales factores de persistencia está la severidad del TDAH, la presencia de comorbilidades conductuales, menor coeficiente intelectual y patología psiquiátrica en los padres. Como factores de remisión se describe una *adecuada* disciplina parental y buena salud mental intrafamiliar, enfatizando que el tratamiento no sólo debe enfocarse en el paciente con TDAH, sino también sobre su entorno.

El estudio MTA de seguimiento iniciado en los Estados Unidos hace ya casi dos décadas, ha demostrado que con las diversas intervenciones (fármacos psycoestimulantes solos, terapias conductuales exclusivas o la asociación de ambos), al menos en el seguimiento hasta la adolescencia, los pacientes logran una im-

portante reducción de los impedimentos funcionales, aunque no una normalización total.

Gran parte de la literatura expone el tratamiento del TDAH como “basado en medicamentos con eficacia demostrada” (psicoestimulantes como primera línea). Sin embargo, en el largo plazo tal eficacia es cuestionable. Como en todo TND el foco será estimular las dimensiones afectadas, en este caso los componentes de la autorregulación. Diversas estrategias de intervención deben ser desplegadas con ese objetivo. El fomento de una parentalidad positiva es una de las más rendidoras, como asimismo la formación de los profesores. Los fármacos son un facilitador para reducir sintoma-

tología, lo cual en casos moderados o severos es imprescindible, y contribuyen también, más allá de su efecto agudo, a un “aprender a aprender” sobre cómo manejar la propia conducta. La mejoría en el largo plazo dependerá de la educación del carácter, más que de un uso prolongado de fármacos.

Las ciencias aplicadas al TDAH nos han introducido en la esencia del neurodesarrollo y nos han hecho ver su trascendencia sobre el bienestar humano, personal y social. En definitiva, hay que hacerse cargo de este cuadro con la seriedad que amerita, y aplicar los recursos de que se dispone para mitigar sus consecuencias, especialmente en circunstancias de mayor vulnerabilidad.

Declaración de conflicto de interés

Declaro no tener conflictos de interés en relación con los temas expuestos en el presente artículo.

Aspectos éticos

Este artículo no utiliza ni describe información de pacientes.

Financiamiento

Las investigaciones sobre TDAH en que he participado han sido financiadas por Proyectos FONDECYT 1010816, 1050721, 1070761, 1090610, 1080219, 1120412, 1140268, 1140996, 1150241 y 1160258, entre 2001 y 2019.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cortese S, Coghill D. Twenty years of research on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): looking back, looking forward. *Evid Based Ment Health*. 2018;21(4):173-176. doi: 10.1136/ebmental-2018-300050.
- American Psychiatric Association, APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM 5*. Arlington VA. American Psychiatric Association, 2013.
- WHO. *International statistical classification of diseases and related health problems, 11th ed*. Geneva. World Health Organization: 2018.
- Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull*. 1997;121(1):65-94. doi: 10.1037/0033-2909.121.1.65.
- Barkley RA. Attention-deficit/hyperactivity disorder, self-regulation, and time: toward a more comprehensive theory. *J Dev Behav Pediatr*. 1997;18(4):271-279.
- Sonuga-Barke EJ, Taylor E, Heptinstall E. Hyperactivity and delay aversion--II. The effect of self versus externally imposed stimulus presentation periods on memory. *J Child Psychol Psychiatry*. 1992;33(2):399-409. doi: 10.1111/j.1469-7610.1992.tb00875.x.
- Sonuga-Barke EJ. Causal models of attention-deficit/hyperactivity disorder: from common simple deficits to multiple developmental pathways. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1231-1238. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.09.008.
- Barkley RA. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Self-Regulation: Taking an evolutionary perspective on executive functioning. Chapter 27. En: *Handbook of Self-Regulation, Research, theory and applications*. 3d ed. The Guilford Press, New York: 2016.
- Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. *The Lancet* 2016; 387 (10024): 1240-50. doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00238-X
- Posner J, Polanczyk GV, Sonuga-Barke E. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2020;395(10222):450-462. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33004-1.
- Willcutt EG, Nigg JT, Pennington BF, Solanto MV, Rohde LA, Tannock R, Loo SK, Carlson CL, McBurnett K, Lahey BB. Validity of DSM-IV Attention-deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes. *J Abnorm. Psychol*. 2012; 121 (4): 991-1010.
- Nigg JT. Attention-deficit/hyperactivity disorder and adverse health outcomes. *Clin Psychol Rev*. 2013;33(2):215-228. doi: 10.1016/j.cpr.2012.11.005.
- Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2010;2(4):241-255. doi: 10.1007/s12402-010-0045-8.
- Moreno-De-Luca A, Myers SM, Challman TD, Moreno-De-Luca D, Evans DW, Ledbetter DH. Developmental brain dysfunction: revival and expansion of old concepts based on new genetic evidence. *Lancet Neurol*. 2013;12(4):406-414. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70011-5. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2013;12(5):423.
- Thapar A, Cooper M, Rutter M. Neurodevelopmental disorders. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(4):339-346. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30376-5.
- Visser JC, Rommelse NN, Geven CU, Buitelaar JK. Autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder in early childhood: A review of unique and shared characteristics and developmental antecedents. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;65:229-263. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.03.019.
- Pliszka SR. Psychiatric comorbidities in children with attention deficit hyperactivity disorder: implications for management. *Paediatr Drugs*. 2003;5(11):741-750. doi: 10.2165/00148581-200305110-00003.
- Vink M, Gladwin TE, Geeraerts S, Pas P, Bos D, Hofstee M, et al. Towards an integrated account of the development of self-regulation from a neurocognitive perspective: A framework for current and future longitudinal multi-modal investigations. *Dev Cogn Neurosci*. 2020;45:100829. doi: 10.1016/j.dcn.2020.100829.

19. Eisenberg N, Spinrad TL, Fabes RA, Reiser M, Cumberland A, Shepard SA, et al. The relations of effortful control and impulsivity to children's resiliency and adjustment. *Child Dev.* 2004;75(1):25-46. doi: 10.1111/j.1467-8624.2004.00652.x.
20. Carnevale JJ, Fujita K. Consensus versus anarchy in the Senate of the mind: On the roles of high level versus low-level construal in Self-Control. En: *Handbook of Self-Regulation, Research, theory and applications*. 3d ed. The Guilford Press, New York: 2016.
21. Rothbart MK, Sheese BE, Rueda MR, Posner MI. Developing Mechanisms of Self-Regulation in Early Life. *Emot Rev.* 2011;3(2):207-213. doi: 10.1177/1754073910387943.
22. van Stralen J. Emotional dysregulation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord.* 2016;8(4):175-187. doi: 10.1007/s12402-016-0199-0.
23. Faraone SV, Rostain AL, Blader J, Busch B, Childress AC, Connor DF, Newcorn JH. Practitioner Review: Emotional dysregulation in attention-deficit/hyperactivity disorder - implications for clinical recognition and intervention. *J Child Psychol Psychiatry.* 2019;60(2):133-150. doi: 10.1111/jcpp.12899.
24. Coghill D, Sonuga-Barke EJ. Annual research review: categories versus dimensions in the classification and conceptualisation of child and adolescent mental disorders--implications of recent empirical study. *J Child Psychol Psychiatry.* 2012;53(5):469-489. doi: 10.1111/j.1469-7610.2011.02511.x.
25. Becker SP, Leopold DR, Burns GL, Jarrett MA, Langberg JM, Marshall SA, et al. The Internal, External, and Diagnostic Validity of Sluggish Cognitive Tempo: A Meta-Analysis and Critical Review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2016;55(3):163-178. doi: 10.1016/j.jaac.2015.12.006.
26. Agnew-Blais JC, Polanczyk GV, Danese A, Wertz J, Moffitt TE, Arseneault L. Evaluation of the Persistence, Remission, and Emergence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Young Adulthood. *JAMA Psychiatry.* 2016;73(7):713-720. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.0465.
27. Asherson P, Agnew-Blais J. Annual Research Review: Does late-onset attention-deficit/hyperactivity disorder exist? *J Child Psychol Psychiatry.* 2019;60(4):333-352. doi: 10.1111/jcpp.13020.
28. Cooper M, Hammerton G, Collichaw S, Langley K, Thapar A, Dalsgaard S, et al. Investigating late-onset ADHD: a population cohort investigation. *J Child Psychol Psychiatry.* 2018;59(10):1105-1113. doi: 10.1111/jcpp.12911.
29. Bartzokis G, Beckson M, Lu PH, Nuechterlein KH, Edwards N, Mintz J. Age-related changes in frontal and temporal lobe volumes in men: a magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58(5):461-465. doi: 10.1001/archpsyc.58.5.461. Erratum in: *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(8):774.
30. Rubia K, Smith AB, Taylor E, Brammer M. Linear age-correlated functional development of right inferior fronto-striato-cerebellar networks during response inhibition and anterior cingulate during error-related processes. *Hum Brain Mapp.* 2007;28(11):1163-1177. doi: 10.1002/hbm.20347.
31. Larsen B, Luna B. Adolescence as a neurobiological critical period for the development of higher-order cognition. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;94:179-195. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.09.005.
32. Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics.* 2012;9(3):490-499. doi: 10.1007/s13311-012-0135-8.
33. Thomas R, Sanders S, Doust J, Beller E, Glasziou P. Prevalence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics.* 2015;135(4), e994-e1001. doi:10.1542/peds.2014-3482
34. Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol.* 2014;43(2):434-442. doi: 10.1093/ije/dyt261.
35. Kazda L, Bell K, Thomas R, McGeechan K, Sims R, Barratt A. Overdiagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents A Systematic Scoping Review. *JAMA Network Open* 2021; 4(4): e215335. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.5335
36. Singh I. Beyond polemics: science and ethics of ADHD. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(12):957-964. doi: 10.1038/nrn2514.
37. Sayal K, Prasad V, Daley D, Ford T, Coghill D. ADHD in children and young people: prevalence, care pathways, and service provision. *Lancet Psychiatry.* 2018;5(2):175-186. doi: 10.1016/S2215-0366(17)30167-0.
38. London AS, Landes SD. Attention Deficit Hyperactivity Disorder and adult mortality. *Prev Med.* 2016;90:8-10. doi: 10.1016/j.ypmed.2016.06.021.
39. Vicente B, Saldivia S, de la Barra F, Melipillán R, Valdivia M, Kohn R. Salud mental infanto-juvenil en Chile y brechas de atención sanitarias [Prevalence of psychiatric disorders among Chilean children and adolescents]. *Rev Med Chil.* 2012;140(4):447-457. Spanish. doi: 10.4067/S0034-98872012000400005.
40. 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(11):1313-1323. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.11.024.
41. Doherty J, Cooper M, Thapar A. Advances in our understanding of the genetics of childhood neurodevelopmental disorders. *Evid Based Ment Health.* 2018;21(4):171-172. doi: 10.1136/ebmental-2018-300067.
42. State MW, Levitt P. The conundrums of understanding genetic risks for autism spectrum disorders. *Nat Neurosci.* 2011;14(12):1499-1506. doi: 10.1038/nn.2924.
43. van Loo KM, Martens GJ. Genetic and environmental factors in complex neurodevelopmental disorders. *Curr Genomics.* 2007;8(7):429-444. doi: 10.2174/138920207783591717.
44. Willcutt EG, Pennington BF, Duncan L, Smith SD, Keenan JM, Wadsworth S, et al. Understanding the complex etiologies of developmental disorders: behavioral and molecular genetic approaches. *J Dev Behav Pediatr.* 2010;31(7):533-544. doi: 10.1097/DBP.0b013e3181ef42a1.
45. Sonuga-Barke EJ, Halperin JM. Developmental phenotypes and causal pathways in attention deficit/hyperactivity disorder: potential targets for early intervention? *J Child Psychol Psychiatry.* 2010;51(4):368-389. doi: 10.1111/j.1469-7610.2009.02195.x.
46. Levy F, Swanson JM. Timing, space and ADHD: the dopamine theory revisited. *Aust N Z J Psychiatry.* 2001;35(4):504-511. doi: 10.1046/j.1440-1614.2001.00923.x.
47. Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K. What have we learnt about the causes of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry.* 2013;54(1):3-16. doi: 10.1111/j.1469-7610.2012.02611.x.
48. Hawi Z, Cummins TDR, Tong J, Johnson B, Lau R, Samarrai W, Bellgrove MA. The molecular genetic architecture of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry.* 2015;20(3):289-297. doi:10.1038/mp.2014.183.
49. Carrasco X, Rothhammer P, Moraga M, Henríquez H, Chakraborty R, Aboitiz F, et al. Genotypic interaction between DRD4 and DAT1 loci is a high risk factor for attention-deficit/hyperactivity disorder in Chilean families. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006;141B(1):51-54. doi:10.1002/ajmg.b.30259.
50. Demontis D, Walters RK, Martin J, Mattheisen M, Als TD, Agerbo E, et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nat Genet.* 2019;51(1):63-75. doi:10.1038/s41588-018-0269-7
51. Mooney MA, McWeeney SK, Faraone SV, Hinney A, Hebebrand J; IMAGE2 Consortium; German ADHD GWAS Group, Nigg JT, Wilmot B. Pathway analysis in attention deficit hyperactivity disorder: An ensemble approach. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2016;171(6):815-826. doi: 10.1002/ajmg.b.32446.
52. Faraone SV, Banaschewski T, Coghill D, Zheng Y, Biederman J, Bellgrove MA, Newcorn JH, et al. The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based conclusions about the disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021;128:789-818. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.01.022.

53. Kennedy M, Kreppner J, Knights N, Kumsta R, Maughan B, Golm D, et al. Early severe institutional deprivation is associated with a persistent variant of adult ADHD: Clinical presentation, developmental continuities and life circumstances in the English and Romanian Adoptees study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2016; 57(10):1113-1125. doi:10.1111/jcpp.12576.
54. Mackes NK, Golm D, Sarkar S, Kumsta R, Rutter M, Fairchild G, et al. Early childhood deprivation is associated with alterations in adult brain structure despite subsequent environmental enrichment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(1):641-649. doi: 10.1073/pnas.1911264116.
55. Teicher MH, Samson JA, Anderson CM, Ohashi K. The effects of childhood maltreatment on brain structure, function and connectivity. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17(10):652-666. doi: 10.1038/nrn.2016.111.
56. Nelson CA, Scott RD, Bhutta ZA, Harris NB, Danese A, Samara M. Adversity in childhood is linked to mental and physical health throughout life. *BMJ*. 2020; 371:m3048. doi: 10.1136/bmj.m3048
57. Nigg JT. Neuropsychologic theory and findings in attention-deficit/hyperactivity disorder: the state of the field and salient challenges for the coming decade. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1424-1435. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.11.011.
58. Castellanos FX, Proal E. Large-scale brain systems in ADHD: beyond the prefrontal-striatal model. *Trends Cogn Sci*. 2012;16(1):17-26. doi: 10.1016/j.tics.2011.11.007.
59. Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(27):9673-9678. doi: 10.1073/pnas.0504136102.
60. Wig GS. Segregated Systems of Human Brain Networks. *Trends Cogn Sci*. 2017;21(12):981-996. doi: 10.1016/j.tics.2017.09.006.
61. Gallo EF, Posner J. Moving towards causality in attention-deficit hyperactivity disorder: overview of neural and genetic mechanisms. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(6):555-567. doi: 10.1016/S2215-0366(16)00096-1.
62. Kelly AMC, Uddin LQ, Biswal BB, Castellanos FX, Milham MP. Competition between functional brain networks mediates behavioral variability. *Neuroimage* 2008;39(1):527-537. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.08.008
63. Zamorano F, Billeke P, Kausel L, Larrain J, Stecher X, Hurtado JM, et al. Lateral prefrontal activity as a compensatory strategy for deficits of cortical processing in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Sci Rep*. 2017;7(1):7181. doi: 10.1038/s41598-017-07681-z.
64. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, et al. Developmental Trajectories of Brain Volume Abnormalities in Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA*. 2002;288(14), 1740-1748. doi:10.1001/jama.288.14.1740
65. Hoogman M, Bralten J, Hibar DP, Mennes M, Zwiers MP, Schwenen LSJ, et al. Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: A cross-sectional mega-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(4):310-319. doi: 10.1016/S2215-0366(17)30049-4. Erratum in: *Lancet Psychiatry*. 2017;4(6):436.
66. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(49):19649-19654. doi: 10.1073/pnas.0707741104.
67. Caye A, Swanson JM, Coghill D, Rohde LA. Treatment strategies for ADHD: an evidence-based guide to select optimal treatment. *Mol Psychiatry*. 2019;24(3):390-408. doi: 10.1038/s41380-018-0116-3.
68. Catalá-López F, Hutton B, Núñez-Beltrán A, Page MJ, Rido M, Macías Saint-Gerons D, et al. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180355. doi: 10.1371/journal.pone.0180355.
69. Swanson J, Baler RD, Volkow ND. Understanding the effects of stimulant medications on cognition in individuals with attention-deficit hyperactivity disorder: a decade of progress. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(1):207-226. doi: 10.1038/npp.2010.160.
70. Wolraich ML, Hagan JF Jr, Allan C, Chan E, Davison D, Earls M, et al. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2019;144(4):e20192528. doi: 10.1542/peds.2019-2528. Erratum in: *Pediatrics*. 2020;145(3).
71. Christiansen L, Beck MM, Bilenberg N, Wienecke J, Astrup A, Lundbye-Jensen J. Effects of Exercise on Cognitive Performance in Children and Adolescents with ADHD: Potential Mechanisms and Evidence-based Recommendations. *J Clin Med*. 2019; 8(6):841. doi: 10.3390/jcm8060841.
72. Sonuga-Barke EJ, Brandeis D, Cortese S, Daley D, Ferrin M, Holtmann M, et al. Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *Am J Psychiatry* 2013;170(3):275-289. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12070991.
73. Siegenthaler E, Munder T, Egger M. Effect of preventive interventions in mentally ill parents on the mental health of the offspring: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012; 51(1):8-17.e8. doi: 10.1016/j.jaac.2011.10.018.
74. Jensen PS, Garcia JA, Glied S, Crowe M, Foster M, Schlander M, et al. Cost-effectiveness of ADHD treatments: findings from the multimodal treatment study of children with ADHD. *Am J Psychiatry*. 2005;162(9):1628-1636. doi: 10.1176/appi.ajp.162.9.1628.
75. Teicher MH, Gordon JB, Nemeroff CB. Recognizing the importance of childhood maltreatment as a critical factor in psychiatric diagnoses, treatment, research, prevention, and education. *Mol Psychiatry*. 2022;27(3):1331-1338. doi: 10.1038/s41380-021-01367-9.
76. Roy A, Hechtman L, Arnold LE, Sibley MH, Molina BS, Swanson JM, et al.; MTA Cooperative Group. Childhood Factors Affecting Persistence and Desistence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Adulthood: Results From the MTA. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016;55(11):937-944.e4. doi: 10.1016/j.jaac.2016.05.027.