Documento descargado de http://www.elsevier.es el 23/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Psiq Biol. 2012;**19(1)**:1–8

Psiquiatría Biológica

www.elsevier.es/psiquiatriabiologica

Original

¿Son los estimulantes efectivos en el tratamiento de los déficits de funciones ejecutivas? Resultados de un estudio aleatorizado doble ciego sobre tratamiento con metilfenidato OROS en adultos con trastorno por déficit de atención con hiperactividad☆

Joseph Biederman[a,b,*], Eric Mick[a], Ronna Fried[a], Nicole Wilner[a], Thomas J. Spencer[a,b] y Stephen V. Faraone[c]

[a] *Clinical and Research Program in Pediatric Psychopharmacology and Adult ADHD at Massachusetts General Hospital, Boston, MA, Estados Unidos*
[b] *Department of Psychiatry at Harvard Medical School, Boston, MA, Estados Unidos*
[c] *Departments of Psychiatry and Neuroscience & Physiology, SUNY Upstate Medical University, Syracuse, NY, Estados Unidos*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:
Trastorno por déficit de atención con hiperactividad
Adultos
Metilfenidato OROS
Rendimiento cognitivo

RESUMEN

El objetivo del presente estudio fue valorar la asociación entre los déficits de la función ejecutiva (DFE) y la respuesta al tratamiento con metilfenidato en adultos con trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Efectuamos un estudio aleatorizado, controlado con placebo, con un diseño de grupos paralelos y de 6 semanas de duración entre adultos con TDAH diagnosticados según los criterios del DSM-IV. Para el índice psicométrico de la función ejecutiva se utilizaron exámenes neuropsicológicos estandarizados. Evaluamos las conductas reflejas de DFE utilizando el cuestionario *Behavior Rating Inventory of Executive Function*, versión para el adulto (BRIEF-A). Se incluyeron para el análisis los individuos con parámetros disponibles del funcionamiento ejecutivo (tratados con MPH OROS, n = 40; tratados con placebo n = 47). No hubo una diferencia en el porcentaje de individuos que completaron la fase I del ensayo sobre eficacia aguda, de 6 semanas de duración (100% [n = 40] frente al 98% [n = 46]; p = 0,4). Al concluir el período de observación de la fase I la dosis diaria media de MPH OROS era de 84,6 ± 31,6 mg (1,04 ± 0,29 mg/kg) y la de placebo de 100,5 ± 21,9 mg (1,20 ± 0,11 mg/kg) (p = 0,0007). En función de los exámenes neuropsicológicos realizados en la valoración basal, se consideró que el 40% de individuos con TDAH (n = 35/87) experimentaba DFE pero, en la escala clínica BRIEF-A, en el 93% de individuos (n = 81) se identificaron ≥ 2 puntuaciones T > 65. Sin embargo, con independencia de la definición utilizada, los DFE no tuvieron una influencia en la respuesta clínica al tratamiento con MPH OROS. El presente ensayo clínico aleatorizado reveló que los déficit de la función ejecutiva no moderan la respuesta al metilfenidato y los parámetros de los déficit de la función ejecutiva no se asocian a la respuesta al tratamiento con MPH OROS.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Are stimulants effective in the treatment of executive function deficits? Results from a randomized double blind study of OROS-methylphenidate in adults with attention deficit hyperactivity disorder

Keywords:
Attention deficit hyperactivity disorder
Adults
OROS-methylphenidate
Cognitive performance

ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate the association between executive function deficits (EFDs) and response to methylphenidate treatment in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. We conducted a 6-week, parallel design, randomized, placebo controlled study in adults with DSM-IV ADHD. Our psychometric index of executive function used standardized neuropsychological testing. We assessed behaviors reflective of EFDs using the Behavior Rating Inventory of Executive Function —Adult Version (BRIEF-A). Subjects with available measures of executive functioning (OROS-MPH N = 40; Placebo N = 47) were included for analysis. There was no difference in the percent of subjects completing the 6-week acute efficacy Phase I of the trial

☆ Publicado previamente en European Psychopharmacology. 2011;21:508.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: jbiederman@partners.org (J. Biederman).

1134-5934/$ – see front matter © 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
doi:10.1016/j.psiq.2012.02.004

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 23/05/2013. Copia para uso personal, se prohibe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

(100% [N = 40] vs. 98% [N = 46], p = 0.4). The mean daily dose at Phase I endpoint was 84.6 ± 31.6 mg (1.04 ± 0.29 mg/kg) OROSMPH and 100.5 ± 21.9 mg (1.20 ± 0.11 mg/kg) placebo (p = 0.0007). Based on the neuropsychological testing at the baseline assessment, 40% of the ADHD subjects (N = 35/87) were considered to have EFDs but 93% (N = 81) of subjects had ≥ 2 BRIEF-A clinical scale T-scores N65. Regardless of the definition used, however, EFDs did not impact the clinical response to OROS-MPH. This randomized clinical trial showed that executive function deficits do not moderate the response to methylphenidate and measures of executive function deficits are not associated with response to OROS-MPH.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Un elevado número de estudios publicados proporciona pruebas de que el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es una entidad clínica válida en adultos (Barkley et al., 2008; Faraone, 2004; Faraone y Biederman, 2005; Faraone et al., 2006a, b; Kessler et al., 2005a). Los datos epidemiológicos estiman que cerca del 5% de adultos experimenta este trastorno con una amplia variedad de deterioros emocionales y funcionales asociados, que influyen en todos los aspectos de su vida (Biederman et al., 2006a; Kessler et al., 2005b, 2006). Aunque su etiología sigue siendo desconocida, hay un número de pruebas cada vez mayor de una transmisión genética (Faraone y Mick, 2010; Mick y Faraone, 2008) y de anomalías en la estructura y la función cerebral (Seidman, 2006; Valera et al., 2007).

Los estudios publicados actuales también documentan la eficacia de los fármacos estimulantes (metilfenidato y anfetamina) en el tratamiento de adultos con este trastorno, en particular cuando se utilizan dosis equipotentes a las administradas a niños con la entidad (Faraone y Glatt, 2010; Faraone et al., 2004). Se ha demostrado la eficacia aguda, la tolerabilidad y la falta de efectos adversos del metilfenidato de liberación inmediata (MPH), administrado tres veces al día (Spencer et al., 2005), del metilfenidato de liberación prolongada, administrado a través de un sistema oral de liberación osmótica (OROS) (Biederman et al., 2006b; Medori et al., 2008), y del dexmetilfenidato de liberación modificada (Spencer et al., 2007).

Recientemente completamos un estudio a gran escala (n = 223), efectuado en un solo centro, con un diseño de grupos paralelos, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 6 semanas de duración sobre el tratamiento con MPH OROS en adultos (19-60 años de edad) con TDAH diagnosticados en función de los criterios del DSM-IV. La dosis diaria media de MPH OROS fue de 78,4 ± 31,7 mg (0,97 ± 0,32 mg/kg) y la de placebo de 96,6 ± 26,5 mg (1,16 ± 0,19 mg/kg) (p < 0,0001). Al término del período de observación a las 6 semanas, la respuesta clínica fue significativamente mayor en el grupo tratado con MPH OROS (62% [n = 67] frente al 37% [n = 41], p < 0,001). Estos resultados indican que las dosis altas de MPH OROS son eficaces y en general bien toleradas en el tratamiento de adultos con TDAH.

Aunque estos resultados demuestran que los estimulantes son eficaces en la reducción de los síntomas del TDAH en adultos, persisten incertidumbres por lo que respecta a su eficacia sobre otros aspectos clave del cuadro clínico. Una fuente sospechada de morbilidad y discapacidad asociada al trastorno durante el ciclo vital han sido los déficit en un grupo de funciones neuropsicológicas conocidas como funciones ejecutivas (FE).

Documentamos que los déficit de la función ejecutiva (DFE) definidos mediante pruebas psicométricas se asociaron selectivamente con un mayor riesgo de déficit académicos en jóvenes (Biederman et al., 2004) y de déficit tanto académicos como profesionales (Biederman et al., 2006c) en adultos con TDAH, en comparación con otros individuos portadores del trastorno sin DFE. Recientemente, nuestro grupo documentó que un número significativamente mayor de adultos con el trastorno experimentan DFE en comparación con adultos sin él; los individuos con TDAH más DFE asociados se caracterizan por una posición socioeconómica más desfavorable y menores logros académicos y profesionales que otros adultos con TDAH sin estos déficits comórbidos (Biederman et al., 2007a,b, 2008a). Estos resultados sugirieron que los DFE definidos psicométricamente podrían contribuir a identificar a un subgrupo de adultos con TDAH en alto riesgo de logros insuficientes, tanto académicos como profesionales.

Se obtuvieron resultados similares con cuestionarios destinados a valorar las conductas concomitantes de los DFE. Utilizando la *Current Behavior Scale* (CBS) (Barkley et al., 2008), un cuestionario autoevaluado de 99 ítems que valora las conductas concomitantes de los DFE, definimos su presencia en un individuo con TDAH si dicho sujeto obtuvo una puntuación superior a la mediana (es decir > 142 puntos) de las de individuos con TDAH obtenidas en esta escala (Biederman et al., 2007a, 2008b). A pesar de que se demostró un escaso solapamiento con los DFE definidos psicométricamente, en los adultos con TDAH y estos DFE autoevaluados también se detectaron menores niveles de estudios y logros profesionales y una clase socioeconómica más desfavorable. Si se considera la morbilidad asociada a los parámetros de los DFE en adultos con TDAH, si el tratamiento estimulante contribuye a mitigarlos, estos déficits representan un área de elevada importancia clínica, de salud pública y científica.

El objetivo principal de este análisis *post hoc* secundario fue valorar la asociación entre los DFE y la respuesta al tratamiento con metilfenidato en adultos con TDAH según lo definido, tanto con exámenes psicométricos como conductualmente. Con esta finalidad, usamos los datos de un estudio con diseño de grupos paralelos, aleatorizado, controlado con placebo, efectuado en adultos con TDAH diagnosticado según criterios del DSM-IV, y de 6 semanas de duración. Para el índice psicométrico de la función ejecutiva usamos exámenes neuropsicológicos estandarizados. Evaluamos las conductas que reflejaban los DFE utilizando el cuestionario *Behavior Rating Inventory of Executive Function*, versión del adulto (BRIEF-A). Las preguntas específicas de investigación fueron las siguientes: a) ¿los déficit de la función ejecutiva moderarán la respuesta al tratamiento con metilfenidato en adultos con TDAH?; yb) ¿los parámetros de los déficit de función ejecutiva demostrarán una respuesta al MPH OROS en adultos con TDAH? Hasta lo que conocen los autores, estas cuestiones no se han abordado lo suficiente en los estudios publicados actuales sobre TDAH en adultos.

Procedimientos experimentales

El presente estudio fue un ensayo aleatorizado, de grupos paralelos, de tres fases, doble ciego, controlado con placebo, sobre el tratamiento con MPH OROS en adultos (19-60 años de edad) con TDAH diagnosticado según criterios de DSM-IV. La fase I del estudio fue un ensayo de eficacia aguda de 6 semanas de duración (n = 223), la fase II fue un estudio doble ciego de continuación de los respondedores, de 24 semanas de duración (n = 96), y la fase III fue un estudio de interrupción, doble ciego, controlado con placebo, de 4 semanas de duración (n = 23). El presente estudio sobre evaluación de los déficits de funcionamiento ejecutivo en la respuesta al tratamiento agudo se efectuó solo en la fase I durante

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 23/05/2013. Copia para uso personal, se prohibe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

el estudio de grupos paralelos, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 6 semanas de duración sobre MPH OROS. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a MPH OROS o placebo en una proporción de 1:1. La dosis de la medicación se incrementó progresivamente hasta obtener una respuesta óptima (dosis diaria máxima de 1,3 mg/kg; dosis inicial de 36 mg). Durante el aumento progresivo de la dosis hasta la respuesta óptima, la dosis se incrementó en 36 mg/día, pero solo para individuos que no alcanzaron una definición previa de mejoría (mejoría según la impresión clínica global [CGI] de 1 o 2 o una reducción de la puntuación obtenida en la escala AISRS > 30%) y que no experimentaron efectos adversos.

Sujetos

Los sujetos eran adultos con TDAH, visitados como pacientes ambulatorios, de 19-60 años de edad. Para ser incluidos, los individuos tenían que cumplir todos los criterios diagnósticos del DSM-IV para TDAH, con un inicio en la infancia y síntomas persistentes basados en la valoración clínica y confirmados mediante una entrevista diagnóstica estructurada y una puntuación obtenida en la escala AISRS $\geq$ 24. Se incluyeron los individuos tratados por trastornos de ansiedad y depresión que habían recibido una pauta de medicación estable durante, como mínimo, 3 meses y con una puntuación de gravedad en la impresión clínica global específica de trastorno $\leq$ 3 (trastorno leve). Excluimos a los individuos potenciales si experimentaban una enfermedad crónica clínicamente significativa, eran portadores de valores de laboratorio basales anómalos, con un cociente de inteligencia (CI) < 80, estado confusional, demencia o trastornos amnésicos, otros procesos psiquiátricos clínicamente inestables (por ejemplo trastorno bipolar, psicosis, suicidalidad), abuso o dependencia de drogas o alcohol en los 6 meses previos al estudio o haber recibido un tratamiento de prueba previo con metilfenidato. También excluimos a las mujeres embarazadas o en período de lactancia. Aprobó el estudio el comité de investigación del centro, y todos los individuos dieron su consentimiento informado por escrito.

Evaluación

Para evaluar los criterios de inclusión y exclusión los individuos se sometieron a una valoración clínica exhaustiva que incluyó una evaluación psiquiátrica por parte de un psiquiatra diplomado, una entrevista diagnóstica estructurada, una anamnesis, los signos vitales, y una evaluación de laboratorio (pruebas de función hepática, hemograma completo, peso corporal y electrocardiograma). La entrevista diagnóstica estructurada utilizada fue la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-IV (SCID) (First et al., 1997), complementada para trastornos en la infancia por módulos (TDAH y trastorno de la conducta según los criterios del DSM-IV) a partir del cuestionario Kiddie SADS-E (versión epidemiológica) (Orvaschel, 1994). Para establecer un diagnóstico íntegro de TDAH del adulto, el individuo tenía que: a) cumplir todos los criterios DSM-IV-R (como mínimo 6 de 9 síntomas) para los subtipos de falta de atención y/o hiperactivo/impulsivo a los 7 años de edad, al igual que en el mes previo (es decir, se reclutaron individuos TDAH-FA, TDAH-HI y TDAH-C); b) describir un curso crónico de la sintomatología TDAH desde la infancia hasta la edad adulta; y c) nivel aprobado moderado o grave actual del deterioro atribuido a los síntomas de TDAH.

La gravedad global y el cambio de la gravedad del TDAH se evaluaron con la escala *Impression Clinical Global* (CGI) (National Institute of Mental Health, 1985). La CGI incluye las escalas de gravedad global (1 = no enfermo hasta 7 = muy enfermo) y la mejoría global (1 = mejoría muy destacada hasta 7 = mucho peor). La escala *Adult ADHD Investigator Symptom Report Scale* (AISRS), sensible a los efectos de los fármacos en poblaciones pediátricas y de adultos (Spencer et al., 2010), valora cada uno de los 18 síntomas de los criterios individuales de TDAH en el DSM-IV en las coordenadas de gravedad (0 = ausente; 3 = grave; puntuación mínima global = 0; puntuación máxima = 54). La respuesta se definió de antemano como «muy alta» o «alta», aprobada de acuerdo con la escala CGI-I ($\leq$ 2) y una reducción de la puntuación basal AISRS de más del 30%.

Para valorar los síntomas de depresión y ansiedad usamos la Escala de Depresión de Hamilton de 17 ítems (HAM-D, mínimo = 0; máximo = 52) (Hamilton, 1960) y la Escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A, mínimo = 0; máximo = 56) (Hamilton, 1959), de acuerdo con las directrices del DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994). Los efectos adversos se documentaron mediante las descripciones espontáneas a través de preguntas abiertas en cada visita, y se evaluaron/documentaron sistemáticamente las medicaciones concomitantes. En cada visita se obtuvieron el peso corporal y los signos vitales (presión arterial sistólica [PAS], presión arterial diastólica [PAD] y frecuencia cardíaca [FC]) y, en el período basal y al concluir cada período de observación, se efectuó un electrocardiograma (ECG). Tanto los médicos como los pacientes permanecieron enmascarados a la asignación del tratamiento.

Evaluación de los déficits de función ejecutiva

Decidimos evaluar los déficits de función ejecutiva con parámetros tanto psicométricos como conductuales, porque los estudios previos sugieren que, aunque estos parámetros valoran fenómenos clínicamente significativos, previamente demostramos que su grado de solapamiento es modesto (Biederman et al., 2008b).

Evaluación psicométrica de las funciones ejecutivas

Se administró a los individuos una batería de pruebas neuropsicológicas en la valoración basal previa al tratamiento. Esta batería incluyó la escala de inteligencia de Wechsler abreviada (WASI) —vocabulario y matrices (Wechsler, 1997)— para calcular el CI verbal, rendimiento y de la escala completa; el *Wide Range Achievement Test Math* (WRAT-III) (Wilkinson, 1993) para analizar la capacidad en matemáticas; la escala de Wechsler de inteligencia en adultos (WAIS-III) recuento de dígitos, aritmética y secuencias de letras/números para evaluar la memoria de trabajo; la escala de Wechsler de inteligencia del adulto (WAIS-III) —codificación de dígitos/símbolos y símbolos para evaluar la velocidad de procesamiento; la escala de *Delis-Kaplan Executive Function* (D-KEFS)—prueba de la torre, interferencia colores-palabras y prueba del trazo (Delis et al., 2001) para analizar la planificación, control inhibidor y memoria de trabajo; el *Test of Word-Reading Efficiency* (TOWRE) —*Sight Word Efficiency Subtest*— para analizar las habilidades de lectura, al igual que la automaticidad y la fluidez; el *Attention Network Test* (ANT) para evaluar los diferentes aspectos de las redes atencionales y el *Stop Signal Test* (Epstein et al., 2001) para evaluar el control inhibidor. Así mismo, los individuos fueron sometidos a nuevos exámenes con el ANT y el *Stop Signal Test* en la semana 6. Como se ha descrito previamente (Biederman et al., 2010), definimos un parámetro binario de déficit de funcionamiento ejecutivo en función de la batería neuropsicológica. Para cada uno de los 5 parámetros con las escalas normativas (WAIS *Digit Symbol*, WAIS *Working Memory IQ, Color/Word Inhibition Score*, cociente movimiento a precisión en la prueba de la torre y *Trails Numbers/Letters*), el percentil 25 de la puntuación de la escala fue el umbral indicativo de deterioro en dicho parámetro. Para las pruebas sin datos normativos (efecto de la alerta en el ANT y la media del retraso en la detención en el *Stop Signal Test*, el percentil 25 observado en la muestra actual de adultos con TDAH determinó el umbral del deterioro. Acto seguido, sumamos el número de variables para las que cualquier individuo determinado mostró falta de rendimiento en función de los puntos de corte y definimos a un individuo como portador de DFE si demostró un deterioro en dos o más pruebas.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 23/05/2013. Copia para uso personal, se prohibe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Valoración conductual de los déficits de la función ejecutiva

Para valorar las manifestaciones conductuales de los DFE, administramos el cuestionario *Behavior Rating Inventory of Executive Function*, versión del adulto (BRIEF-A) en el período basal y en la semana 6. El BRIEF-A es un cuestionario estandarizado de 75 ítems, autoevaluado, destinado a reproducir la opinión del individuo sobre sus propias conductas determinadas, dirigidas a un objetivo y de resolución de problemas. Con este cuestionario se generan 9 puntuaciones de la escala clínica (inhibición, automonitorización, planificación/organización, cambio, inicio, monitorización de las tareas, control emocional, memoria de trabajo y organización de los materiales); se considera que las puntuaciones T mayores de 65 representan un deterioro clínico. Al igual que para los déficits de la función ejecutiva con la batería neuropsicológica, descrita previamente, consideramos que los individuos demostraron un deterioro en el cuestionario BRIEF-A si 2 o más de las puntuaciones T de las escalas clínicas fueron > 65.

Análisis estadístico

Los análisis siguieron el principio por intención de tratar (ITT), con la excepción de que los individuos tenían que haber sido valorados durante el tratamiento con el fármaco o placebo como mínimo una semana. Usamos modelos de efectos mixtos para medidas repetidas, según lo implementado en el programa STATA (StataCorp, 2007). Mediante las pruebas postestimación de Wald, se efectuaron comparaciones ómnibus y *pairwise* de modo que, para los datos continuos, se documenta el estadístico χ^2. Los datos continuos y categóricos se probaron con un análisis ANOVA y la χ^2 de Pearson, respectivamente, para datos no longitudinales (es decir, demografía en el período basal, prevalencia de efectos adversos o respuesta al término del período de observación, etc.). La significación estadística se determinó como un valor de $p < 0{,}05$.

Resultados

Según lo descrito en el estudio primario (Biederman et al., 2010), se sometió a un cribado para la participación a 296 individuos, 227 fueron asignados aleatoriamente (112 a MPH OROS y 115 a placebo) y se analizó a 223 (n = 109 y n = 114 para MPH OROS y placebo, respectivamente). Entre el grupo MPH OROS y placebo no hubo diferencias en la proporción que completó la batería basal de evaluación cognitiva (n = 62/109 frente a n = 70/114, p = 0,49) o en la proporción de individuos sometidos a la escala BRIEF-A en el período basal y en la semana 6 en la muestra restante (n = 40/62 frente a n = 47/70, p = 0,75). De forma parecida, los individuos con y sin parámetros de la función ejecutiva no difirieron en la puntuación basal obtenida en el AISRS (grupo MPH OROS: 30,5 ± 5,4 frente a 29,3 ± 6,2, p = 0,31; placebo: 30,2 ± 5,9 frente a 29,8 ± 6,5, p = 0,74) o la tasa de respuesta al término del período de observación (MPH OROS: 65% frente al 60%, p = 0,63; placebo: 43 frente al 33%, p = 0,25). Por consiguiente, el subgrupo (MPH OROS n = 40; placebo n = 47) que constituye el foco de atención del presente análisis de los DFE es representativo de toda la muestra. No hubo diferencias en la edad (33,6 ± 7,8 frente a 34,1 ± 8,6 años, p = 0,8), sexo (65% [n = 26] frente a 57% [n = 27] masculino, p = 0,5) o porcentaje que completó la fase I de eficacia aguda de 6 semanas del ensayo (100% [n = 40] frente a 98% [n = 46], p = 0,4). Al término del período de observación de la fase I la dosis diaria media de MPH OROS fue de 84,6 ± 31,6 mg (1,04 ± 0,29 mg/kg) y la de placebo de 100,5 ± 21,9 mg (1,20 ± 0,11 mg/kg) (p = 0,0007).

En función de las pruebas neuropsicológicas en la evaluación basal, en el 40% de individuos con TDAH (n = 35/87) se consideró la presencia de DFE en función de la definición binaria previa de DFE descrita psicométricamente en procedimientos experimentales. En la tabla 1 se presentan los elementos constitucionales de la definición categórica de DFE (es decir, deterioro ≥ 2 pruebas; v. procedimientos experimentales). Por definición, se observaron diferencias estadísticamente significativas para las puntuaciones medias en cada una de las pruebas evaluadas mediante la batería neuropsicológica. En comparación, no observamos una asociación clara o constante entre las subescalas del cuestionario BRIEF-A y los DFE definidos mediante la batería de exámenes de evaluación cognitiva (tabla 1), aunque tres subescalas clínicas del cuestionario BRIEF-A se asociaron de manera estadísticamente significativa a DFE (inhibición, control emocional y automonitorización); en cada caso, los individuos TDAH sin DFE experimentaban un mayor deterioro.

Para emparejar la definición binaria de DFE basados en las pruebas psicométricas, también definimos un concepto categórico de

Tabla 1
Definición del déficit de la función ejecutiva (DFE) en adultos con trastorno por déficit de atención con hiperactividad

	TDAH + DFE (n = 35)	TDAH (n = 52)	Valor de p
Exámenes cognitivos			
Attention Network Test			
Media	17,4 ± 31,9	34,4 ± 27,7	0,0099
< percentil 25%	17 (49)	7 (14)	< 0,001
Stop Signal Test			
Media	413,29 ± 188,8	536,4 ± 154,1	0,0015
< percentil 25%	16 (46)	6 (12)	< 0,001
Dígitos símbolos			
SS medio	9,3 ± 2,8	11,0 ± 2,2	0,0024
SS ≤ 8	18 (51)	6 (12)	< 0,001
Memoria de trabajo			
CI medio	100,2 ± 18,1	109,4 ± 11,65	0,005
CI ≤ 90	13 (37)	0 (0)	< 0,001
Color/inhibición palabras			
SS medio	9,5 ± 2,9	11,7 ± 2,0	0,001
SS ≤ 8	12 (34)	3 (6)	0,001
Torre de Londres Movimiento/acc			
SS medio	9,0 ± 3,0	10,3 ± 1,6	0,0146
SS ≤ 8	14 (40)	4 (8)	< 0,001
Trazo Números/letras			
SS medio	9,5 ± 3,1	11,4 ± 1,4	0,0001
SS ≤ 8	13 (37)	1 (2)	< 0,001
BRIEF-A			
Inhibición			
Puntuación T	65,6 ± 8,3	69,9 ± 9,8	0,0328
> 65	18 (51)	41 (79)	0,007
Cambio			
Puntuación T	62,0 ± 12,1	60,5 ± 11,7	0,565
> 65	16 (46)	19 (37)	0,433
Control emocional			
Puntuación T	52,3 ± 9,3	57,4 ± 12,2	0,0415
> 65	3 (9)	15 (9)	0,022
Automonitorización			
Puntuación T	56,9 ± 10,8	61,6 ± 11,7	0,0642
> 65	6 (17)	20 (39)	0,033
Iniciar			
Puntuación T	63,9 ± 10,6	66,8 ± 10,8	0,2186
> 65	15 (45)	33 (63)	0,058
Memoria de trabajo			
Puntuación T	78,2 ± 8,5	78,9 ± 8,3	0,7021
> 65	33 (94)	50 (96)	0,683
Planificar/organizar			
Puntuación T	71,3 ± 11,4	73,7 ± 11,7	0,3497
> 65	25 (71)	41 (79)	0,428
Monitorización de tareas			
Puntuación T	73,8 ± 10,2	75,5 ± 10,7	0,4639
> 65	29 (83)	44 (86)	0,664
Organización de materiales			
Puntuación T	65,1 ± 10,3	67,4 ± 12,1	0,3471
> 65	20 (57)	30 (58)	0,959

BRIEF-A: *Behavior Rating Inventory of Executive Function*.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 23/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

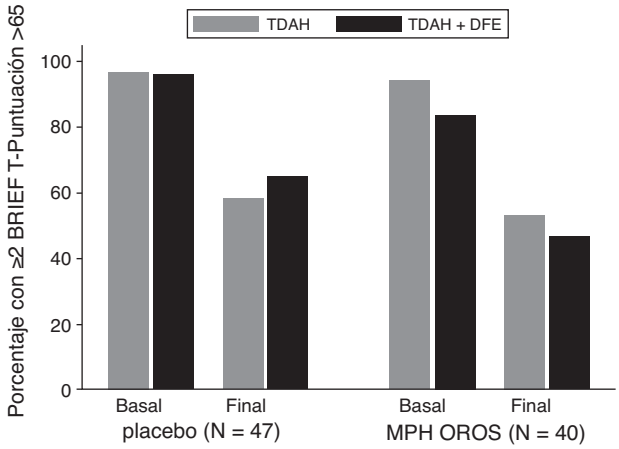

Figura 1. Deterioro en el cuestionario BRIEF estratificado por déficit de la función ejecutiva en el período basal y al término del período de observación.

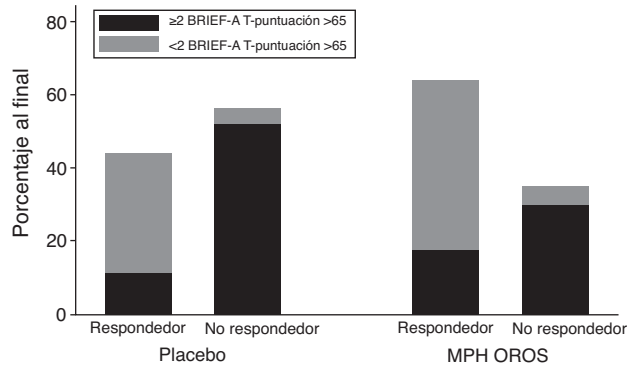

Figura 2. Deterioro en el cuestionario BRIEF estratificado por la respuesta clínica y el estado del tratamiento al término del período de observación.

deterioro en el cuestionario BRIEF-A, para que se correspondiera a nuestra definición de DFE en la batería de exámenes (es decir, ≥ 2 subescalas clínicas en el cuestionario BRIEF-A con puntuaciones T > 65). Usando esta definición conductual binaria de DFE, en el 93% (n = 81) de individuos se identificaron ≥ 2 escalas clínicas del BRIEF-A con puntuaciones T > 65. Se observó una asociación similar para esferas relacionadas específicas: aunque solo en un 15% de individuos con TDAH (n = 13) la puntuación del CI en el índice de la memoria de trabajo del WAIS fue < 90, en el 95% (n = 83) de individuos en la subescala clínica de la memoria de trabajo del BRIEF-A se detectó una puntuación T > 65.

En la tabla 2 y en la figura 1 se presentan los resultados de evaluación de la pregunta de investigación del presente estudio, con respecto a si los DFE modifican la respuesta clínica al tratamiento con metilfenidato en adultos con TDAH. En estos análisis de medidas repetidas indicaría un efecto sustancial del tratamiento una interacción significativa del tratamiento por tiempo. Señalaría una influencia moderadamente sustancial de los DFE, definidos psicométricamente en el efecto del tratamiento, una interacción significativa del tratamiento por tiempo por DFE. Puesto que no observamos interacciones significativas de tres vías, podemos concluir que los DFE definidos psicométricamente no moderaron la mejoría asociada al tratamiento con MPH OROS en comparación con placebo desde el período basal hasta la conclusión del período de observación en la media de síntomas de TDAH, pruebas de la batería cognitiva, o subescalas clínicas del cuestionario BRIEF-A (tabla 2). Cuando examinamos la mejora en el deterioro global del cuestionario BRIEF-A (es decir, ≥ 2 puntuaciones T > 65), observamos un patrón similar de resultados: desde el período basal hasta el término del período de observación la disminución del deterioro en el cuestionario BRIEF-A asociada al tratamiento con MPH OROS no estuvo influida por los parámetros basales de DFE (fig. 1; p = 0,855).

En la figura 2 se muestra el porcentaje de individuos respondedores y no respondedores (impresión clínica global ≤ 2 y cambio en el AISRS > 30%) para el grupo tratado con MPH OROS y placebo, indicando los colores de cada barra si los individuos mostraron un deterioro de las puntuaciones (azul) o ningún deterioro (rojo) en el cuestionario BRIEF-A. Observamos una mejora significativamente mayor en la variable categórica de respuesta clínica para el grupo tratado con MPH OROS en comparación con el grupo placebo, incluso en esta muestra de tamaño reducido (*odds ratio* = 2,4; p = 0,048). También identificamos que cualquier mejoría en el cuestionario BRIEF-A reprodujo con mucha precisión la mejoría de los síntomas de TDAH para los individuos que respondieron al tratamiento con MPH OROS y placebo: > 80% de los que no respondieron siguieron manifestando un deterioro en el cuestionario, mientras que, en el caso de los que respondieron, el porcentaje solo fue del 25% (fig. 2). Reviste especial interés el subgrupo de individuos que mostraron una respuesta clínica satisfactoria (impresión clínica global ≤ 2 y AISRS > 30%), pero siguieron refiriendo un deterioro residual en el cuestionario BRIEF-A. El examen del deterioro funcional continuado, a pesar de la respuesta clínica (tabla 3), sugiere problemas continuados con la memoria de trabajo,

Tabla 2
Influencia de los déficits de función ejecutiva en la respuesta al tratamiento

	MPH OROS		Placebo		
	TDAH + DFE N = 15	TDAH N = 25	TDAH + DFE N = 20	TDAH N = 27	Valor de p
ADDRS	-15 ± 12,1	-14,5 ± 11,6	-10,2 ± 9,8	-10,2 ± 10,3	0,917
Pruebas cognitivas					
Attention Network Test	-429,7 ± 178,4	-501,8 ± 177,1	-325,5 ± 184,6	-495,9 ± 147,1	0,35
Stop Signal Test	87,5 ± 127,8	55,2 ± 126,3	107,3 ± 164,1	57,5 ± 156,3	0,794
BRIEF-A					
Inhibición	-6,1 ± 13,8	-13,2 ± 13,6	-8,8 ± 12,9	-8,2 ± 12,1	0,187
Cambio	-5,8 ± 12,3	-10,9 ± 13,6	-8,4 ± 10,7	-3,9 ± 9,3	0,064
Control emocional	-2,3 ± 7,3	- 5,3 ± 9,4	-3,8 ± 7,3	-7,0 ± 8,8	0,944
Automonitorización	-6,2 ± 11,1	-12,6 ± 16,1	-5,9 ± 11,9	-6,5 ± 10,2	0,301
Iniciar	-7,4 ± 10,7	-12,9 ± 13,9	-7,0 ± 13,5	-6,3 ± 12,4	0,276
Memoria de trabajo	-14,5 ± 12,0	-17,8 ± 15,4	-12,9 ± 12,9	-11,3 ± 14,5	0,456
Planificar/organizar	-13,3 ± 12,1	-15,7 ± 16,9	-4,7 ± 12,4	-10,3 ± 12,5	0,605
Monitorización de tareas	-12,1 ± 12,1	-15,9 ± 16,4	-9,3 ± 15,9	-10,4 ± 12,8	0,68
Organización de materiales	-9,6 ± 12,7	-10,0 ± 12,8	-7,0 ± 10,8	-7,6 ± 12,1	0,95

BRIEF-A: *Behavior Rating Inventory of Executive Function*.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 23/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Tabla 3
Deterioro residual en pacientes que respondieron

	< 2 puntuaciones T > 65	≥ 2 puntuaciones T > 65	Valor de p
BRIEF-A			
Inhibición			
Puntuación T	48,3 ± 7,2	60,9 ± 7,1	< 0,0001
> 65	0 (0)		< 0,001
Cambio			
Puntuación T	45,9 ± 7,3	56,2 ± 7,9	0,0002
> 65	0 (0)	3 (25)	0,003
Control emocional			
Puntuación T	43,9 ± 6,5	54,4 ± 9,3	0,0001
> 65	0 (0)	1 (8)	0,09
Automonitorización			
Puntuación T	42,7 ± 7,2	54,6 ± 7,3	< 0,0001
> 65	0 (0)	1 (8)	0,09
Iniciar			
Puntuación T	46,9 ± 6,7	62,8 ± 6,7	< 0,0001
> 65	0 (0)	4 (33)	< 0,001
Memoria de trabajo			
Puntuación T	51,3 ± 8,9	70,7 ± 5,3	< 0,0001
> 65	3 (9)	10 (83)	< 0,001
Planificar/organizar			
Puntuación T	49,5 ± 9,0	66,7 ± 9,6	< 0,0001
> 65	1 (3)	8 (67)	< 0,001
Monitorización de tareas			
Puntuación T	51,6 ± 9,5	69,9 ± 10,4	< 0,0001
> 65	1 (3)	10 (83)	< 0,001
Organización de materiales			
Puntuación T	48,2 ± 9,1	63,3 ± 13,5	0,0001
> 65	2 (6)	7 858)	< 0,001

BRIEF-A: *Behavior Rating Inventory of Executive Function.*

planificación/organización, monitorización de tareas y organización de materiales, referidos en una mayoría de individuos de este subgrupo.

Discusión

El objetivo principal del presente estudio fue valorar la asociación entre los DEF y la respuesta al tratamiento con metilfenidato en adultos con TDAH. Los resultados indican que los DEF evaluados psicométricamente no moderan la respuesta al metilfenidato, y no se asocian con la respuesta al tratamiento con el preparado. Aunque la mejoría en el cuestionario BRIEF-A reprodujo con mucha precisión la mejoría de los síntomas de TDAH para los individuos que respondieron al tratamiento, tanto con MPH OROS como con placebo, un subgrupo de individuos, que demostraron una respuesta clínica satisfactoria (impresión clínica global ≤ 2 y AISRS > 30%) al tratamiento con MPH OROS, siguió manifestando un deterioro residual en el cuestionario BRIEF-A. Estos individuos continuaron manifestando problemas con la memoria de trabajo, planificación/organización, monitorización de tareas y habilidades de organización, a pesar de su respuesta clínica a los síntomas de TDAH. Si se considera la elevada morbilidad asociada a los DFE, el examen de los deterioros funcionales residuales en los parámetros de la función ejecutiva podría contribuir a identificar a un subgrupo de individuos con TDAH que corren un alto riesgo de un curso comprometido, que merece una investigación adicional.

En este estudio independiente hemos reproducido nuestra investigación previa, que examinó la tasa de DFE y su valoración en individuos adultos con TDAH. Encontramos que el 40% de individuos con TDAH del adulto en este estudio cumplieron nuestros criterios de DFE definidos psicométricamente, comparado con el 30% que cumplieron los criterios en nuestro estudio previo (Biederman et al., 2006c). Así mismo, también coincide con nuestra investigación previa la ausencia de una asociación clara o constante entre las subescalas del cuestionario BRIEF-A y los DFE definidos mediante la batería de pruebas de evaluación cognitiva. Los resultados de nuestro estudio previo mostraron que, aunque ambos métodos identificaron a adultos con TDAH que corren mayor riesgo de deterioros funcionales similares, el solapamiento entre ambos métodos fue modesto (Biederman et al., 2008b).

En nuestra investigación previa las pruebas neuropsicológicas identificaron en gran parte a los individuos con CI más bajos y menores logros en las pruebas, mientras que el cuestionario conductual identificó en buena parte a los individuos con mayores niveles de síntomas de TDAH, comorbilidad psiquiátrica y déficit interpersonales (Biederman et al., 2008b). Los resultados del presente estudio coinciden con los de Shallice y Burgess (1991), y Goldberg y Podell (2000), que documentaron que las pruebas de rendimiento adoptan los componentes individuales de la función ejecutiva durante un breve período de tiempo y no la toma de decisiones integrada, basada en la prioridad, que se exige en las situaciones del mundo real. En conjunto, estos resultados proporcionan pruebas adicionales de que los cuestionarios conductuales no pueden utilizarse de forma intercambiable con las pruebas neuropsicológicas. Si se considera la heterogeneidad de los posibles mecanismos subyacentes responsables del desarrollo de los DFE, es necesario adaptar las intervenciones destinadas a mejorarlos para abordarlos.

Los hallazgos del presente estudio deben considerarse a la luz de una serie de limitaciones metodológicas. La evaluación de los síntomas de TDAH, basada en la autoevaluación y la valoración de los efectos adversos, se fundamentó en las descripciones espontáneas de los individuos. Sin embargo, hay pruebas de que las autoevaluaciones de adultos con TDAH se corresponden con los datos de corroboración proporcionados por los padres y los cónyuges (Barkley et al., 2008).

La batería neuropsicológica utilizada en este estudio representa una de las muchas empleadas en la evaluación del funcionamiento neuropsicológico. Igualmente, el cuestionario BRIEF-A también representa uno de los múltiples métodos para valorar las manifestaciones conductuales de los DFE. Tampoco determinamos los DFE en todos los individuos, de modo que en este estudio se incluye el subgrupo más reducido de la muestra. Los parámetros de DFE se omitieron debido a conflictos administrativos o de calendario más que del diseño del estudio. Esto, y el hecho de que la falta de los parámetros de DFE no se asociara a la gravedad basal o la respuesta al tratamiento, sugiere que el subgrupo incluido no estuvo sesgado. El hecho de reducir el tamaño de la muestra hasta este grado limitó la potencia (alrededor del 50%) para detectar pequeños tamaños del efecto clínico del cambio en los parámetros DFE observados en este estudio. Dado que la mayoría de individuos eran de raza blanca, es posible que los resultados no se generalicen a otros grupos étnicos.

A pesar de estas limitaciones, en este ensayo clínico aleatorizado se demostró que los déficit de la función ejecutiva no moderan la respuesta al metilfenidato, y que los parámetros de los DEF no se asocian a la respuesta al MPH OROS. Los resultados también demuestran que una minoría considerable de individuos con TDAH continúa presentando problemas con las conductas concomitantes residuales de los deterioros de la función ejecutiva, a pesar de una respuesta clínica satisfactoria al tratamiento con MPH OROS.

Financiación

El estudio estuvo financiado por Ortho-McNeil Janssen Scientific Affairs, LLC. Los análisis secundarios se efectuaron con la ayuda de la *Pediatric Psychopharmacology Council Fund*. Las fuentes de financiación no participaron en el diseño del estudio, la obtención de los datos y ni en el análisis e interpretación de los resultados.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 23/05/2013. Copia para uso personal, se prohibe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Autoría

El Dr. Joseph Biederman fue el investigador principal del estudio y redactó el manuscrito.

El Dr. Thomas Spencer participó en el diseño del estudio, la adquisición de los datos, la redacción y corrección del manuscrito.

El Dr. Eric Mick participó en el análisis estadístico.

El Dr. Stephen Faraone contribuyó a planificar la estrategia de los análisis estadísticos y a la redacción y corrección del manuscrito.

La Dra. Ronna Fried creó la batería administrada a los individuos para establecer una definición del déficit de la función ejecutiva (DFE). También contribuyó a proporcionar las citas bibliográficas y a la corrección de la introducción del artículo. Se reunió con los estadísticos para revisar los resultados y proporcionó las interpretaciones. Participó en la corrección y contribuyó a la discusión para garantizar la explicación íntegra de las interpretaciones, y estableció los vínculos con los estudios publicados.

La Srta. Nicole Wilner revisó de forma crítica el manuscrito.

Conflicto de intereses

El Dr. Joseph Biederman recibe en la actualidad ayudas de investigación de las fuentes siguientes: Elminda, Janssen, McNeil y Shire. En 2010 el Dr. Joseph Biederman no recibía honorarios externos. En 2009 el Dr. Joseph Biederman recibió honorarios como conferenciante de las fuentes siguientes: Fundación Areces, Medice Pharmaceuticals y la Asociación Española de Psiquiatría Infantil. En los años previos, el Dr. JosephBiederman recibió ayuda de investigación, honorarios como consultor u honorarios como conferenciante de las fuentes adicionales siguientes: Abbott, Alza, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Celltech, Cephalon, Eli Lilly & Company, Esai, Forest, Glaxo, Gliatech, Janssen, McNeil, Merck, NARSAD, NIDA, New River, NICHD, NIMH, Novartis, Noven, Neurosearch, Organon, Otsuka, Pfizer, Pharmacia, The Prechter Foundation, Shire, The Stanley Foundation, UCB Pharma, Inc. y Wyeth.

El Dr. Eric Mick recibe ayuda de investigación de las fuentes siguientes: Ortho-McNeil Janssen Scientific Affairs, Pfizer y Shire Pharmaceuticals, y ha sido miembro del comité asesor de Shire Pharmaceuticals.

El Dr. Thomas Spencer ha recibido ayuda de investigación y ha sido conferenciante o ha trabajado en el comité de conferenciantes, o ha sido asesor o ha trabajado en el comité asesor de las fuentes siguientes: Shire Laboratories, Inc, Eli Lilly & Company, Glaxo-Smith Kline, Janssen Pharmaceutical, McNeil Pharmaceutical, Novartis Pharmaceuticals, Cephalon, Pfizer y el *National Institute of Mental Health*.

En el último año el Dr. Stephen Faraone ha recibido honorarios como conferenciante y ha trabajado en los comités asesores para Eli Lilly, Ortho-McNeil y Shire Development, y ha recibido ayudas para la investigación de Eli Lilly, Pfizer, Shire y los *National Institutes of Health*. En los últimos años el Dr. Faraone ha recibido honorarios como consultor o ha trabajado en los comités asesores o ha sido conferenciante de las siguientes entidades: Shire, McNeil, Janssen, Novartis, Pfizer y Eli Lilly. En los últimos años ha recibido ayudas de investigación de Eli Lilly, Shire, Pfizer y los *National Institutes of Health*.

La Dra. Ronna Fried y la Srta. Nicole Wilner no han documentado conflictos de intereses.

Agradecimientos

Los ensayos clínicos se financiaron a través de la ayuda de Ortho-McNeil Janssen Scientific Affairs, LLC.

Bibliografía

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.

Barkley RA, Murphy KR, Fischer M. ADHD in Adults: What the Science Says. New York, NY: Guilford Press; 2008.

Biederman J, Monuteaux M, Seidman L, Doyle AE, Mick E, Wilens T, et al. Impact of executive function deficits and ADHD on academic outcomes in children. J Consult Clin Psychol. 2004;72:757–66.

Biederman J, Faraone SV, Spencer T, Mick E, Monuteaux M, Aleardi M. Functional impairments in adults with selfreports of diagnosed aDHD: a controlled study of 1001 adults in the community. J Clin Psychiatry. 2006a;67:524–40.

Biederman J, Mick E, Surman C, Doyle R, Hammerness P, Harpold T, et al. A randomized, placebo-controlled trial of OROS-methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry. 2006b;59:829–35.

Biederman J, Petty C, Fried R, Fontanella J, Doyle AE, Seidman LJ, et al. Impact of psychometrically defined deficits of executive functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry. 2006c;163:1730–8.

Biederman J, Petty C, Fried R, Fontanella J, Doyle AE, Seidman LJ, et al. Can self-reported behavioral scales assess executive function deficits?: A controlled study of adults with ADHD. J Nerv Ment Dis. 2007a;195:240–6.

Biederman J, Petty CR, Fried R, Doyle AE, Spencer T, Seidman LJ, et al. Stability of executive function deficits into young adult years: a prospective longitudinal follow-up study of grown up males with ADHD. Acta Psychiatr Scand. 2007b;116:129–36.

Biederman J, Petty CR, Doyle AE, Spencer T, Henderson CS, Marion B, et al. Stability of executive function deficits in girls with ADHD: a prospective longitudinal followup study into adolescence. Dev Neuropsychol. 2008a;33:44–61.

Biederman J, Petty CR, Fried R, Black S, Faneuil A, Doyle AE, et al. Discordance between psychometric testing and questionnaire-based definitions of executive function deficits in individuals with ADHD. J Atten Disord. 2008b;12:92–102.

Biederman J, Mick E, Surman C, Doyle R, Hammerness P, Kotarski M, et al. A randomized, 3-phase, 34-week, double-blind, long-term efficacy study of osmotic-release oral system-methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Clin Psychopharmacol. 2010;30:549–53.

Delis D, Kaplan E, Kraemer JH. Delis–Kaplan executive function system (D-KEFS). The Psychological Corporation; 2001.

Epstein JN, Johnson DE, Varia IM, Conners CK. Neuropsychological assessment of response inhibition in adults with ADHD. J Clin Exp Neuropsychol. 2001;23:362–71.

Faraone SV. Genetics of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. Psychiatr Clin North Am. 2004;27:303–21.

Faraone SV, Biederman J. Functional impairments in adult ADHD implications for diagnosis. En: 158th Annual meeting of the American Psychiatric Association. Atlanta, GA: American Psychiatric Association; 2005.

Faraone SV, Biederman J, Doyle A, Murray K, Petty C, Adamson JJ, et al. Neuropsychological studies of late onset and subthreshold diagnoses of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry. 2006a;60:1081–7.

Faraone SV, Biederman J, Spencer TJ, Mick E, Murray K, Petty C, et al. Diagnosing adult attention deficit hyperactivity disorder: are late onset and subthreshold diagnoses valid? Am J Psychiatry. 2006b;163:1720–9.

Faraone SV, Glatt SJ. A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/hyperactivity disorder using meta-analysis of effect sizes. J Clin Psychiatry. 2010;71:754–63.

Faraone SV, Mick E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. Psychiatr Clin North Am. 2010;33:159–80.

Faraone SV, Spencer T, Aleardi M, Pagano C, Biederman J. Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention deficit hyperactivity disorder. J Clin Psychopharmacol. 2004;54:24–9.

First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders—Clinician Version (SCID-CV). Washington, DC: American Psychiatric Press; 1997.

Goldberg E, Podell K. Adaptive decision making, ecological validity, and the frontal lobes. J Clin Exp Neuropsychol. 2000;22:56–68.

Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. Br J Med Psychol. 1959;32:50–5.

Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1960;23:56–62.

Kessler R, Adler L, 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. 2005a;57:1442–51.

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. 2005b;47:565–72.

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;163:716–23.

Medori R, Ramos-Quiroga JA, Casas M, Kooij JJ, Niemela A, Trott GE, et al. A randomized, placebo-controlled trial of three fixed dosages of prolongedrelease OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry. 2008;63:981–9.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 23/05/2013. Copia para uso personal, se prohibe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Mick E, Faraone SV. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2008;17:261–84, vii-viii.
National Institute of Mental Health. CGI (Clinical Global Impression) Scale - NIMH. Psychopharmacol Bull. 1985;21:839–44.
Orvaschel, H., 1994. Schedule for Affective Disorder and Schizophrenia for School-Age Children Epidemiologic Version. Ft. Lauderdale: Nova Southeastern University, Center for Psychological Studies.
Seidman LJ. Neuropsychological functioning in people with ADHD across the lifespan. Clin Psychol Rev. 2006;26:466–85.
Shallice T, Burgess PW. Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. Brain. 1991;114 Pt 2:727–41.
Spencer T, Biederman J, Wilens T, Faraone SV, Doyle RD, Surman C, et al. A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry. 2005;57:456–63.
Spencer TJ, Adler LA, McGough JJ, Muniz R, Jiang H, Pestreich L. Efficacy and safety of dexmethylphenidate extended-release capsules in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry. 2007;61:1380–7.
Spencer TJ, Adler LA, Meihua Q, Saylor KE, Brown TE, Holdnack JA, et al. Validation of the adult ADHD investigator symptom rating scale (AISRS). J Atten Disord. 2010;14:57–68.
Stata Statistical Software Release 10 [program]. 2007. College Station, TX: StataCorp LP.
Valera E, Faraone SV, Murray K, Seidman LJ. Metaanalysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry. 2007;61:1361–9.
Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale III [manual]. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 1997.
Wilkinson GS. WRAT3 Wide Range Achievement Test: Administration Manual. Wilmington, Delaware: Wide Range, Inc; 1993.