

# Las múltiples caras del TDAH

En la búsqueda de las bases biológicas del trastorno por déficit de atención e hiperactividad, los investigadores han hallado una serie de genes de riesgo y neurotransmisores implicados. Sin embargo, estos conocimientos no contribuyen por ahora a un mejor diagnóstico

STEFANIE REINBERGER

**E**n el centro terapéutico de Lindenthal, un barrio de la ciudad alemana de Colonia, se respira tranquilidad a primera hora de la mañana. Nicole Benien, trabajadora social, se prepara para la sesión inicial. Dispone el juguete y el temporizador de cocina que necesita para el pequeño torbellino que aparecerá, en breve, acompañado de su madre. A los pocos minutos llaman a la puerta. Con energía irrumpe Lasse\*, de cinco años, en la habitación. Da educadamente los buenos días. Sus ojos centellean con impaciencia: ¿Qué haremos hoy? ¿Qué va a pasar ahora? El niño apenas puede refrenar su ímpetu. No obstante, debe aprender a controlarse.

En primer lugar, se pide a Lasse que se siente calmo sobre la colchoneta situada al lado de la mesa donde su madre, Heike Becker, conversará con la trabajadora social. Puede escoger un juguete con el que entretenerse mientras tanto. Elige unos bloques de construcción. La terapeuta pone en marcha el temporizador: el niño debe aguantar 15 minutos sin interrumpir a su madre mientras esta explica a Benien cómo ha ido la semana. En caso de saltarse la norma, Lasse perderá una pieza del juego. La cantidad de bloques que posea al final de la conversación determinará de cuánto tiempo dispondrán los tres para jugar juntos. La sustracción de piezas empieza pronto.

Tras escasos minutos, la trabajadora social se queda con un primer bloque de construcción. Lasse mira irritado; la terapeuta le anima a seguir jugando tal y como habían acordado. Así lo hace, durante unos instantes. Acto seguido, otra pieza desaparece de su juego.

Lasse se distrae a menudo y tiene dificultades para concentrarse en una sola cosa. Con frecuencia molesta en la guardería, interrumpe a cada momento y se muestra impetuoso. Además, pierde la paciencia con facilidad, arrebatando los juguetes a sus compañeros cuando se aburre o para demostrar que es el más fuerte. A veces solo quiere ayudar, pero olvida decirlo. Cuando las cosas no salen como había imaginado, reacciona con un berrinche. Aun así, suele mostrarse alegre.

## El modelo hiperactivo

«Llegar a acuerdos con él, como lavarse los dientes o ponerse el pijama antes de irse a dormir, resulta lo más complicado», explica Becker, madre de Lasse. «A menudo mantenemos discusiones que me crisan los nervios. En especial por las mañanas, cuando debemos ir un poco más rápido para que yo llegue a mi hora al trabajo.»

Becker es madre soltera. No cuenta con ningún tipo de apoyo para cuidar a su hijo. Confiesa que a veces se siente al límite y desbordada. Los psicólogos de la Clínica Universitaria de Colonia han

### EN SÍNTESIS

#### Síndrome variado

**1** El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) puede manifestarse de numerosas maneras: sobreexcitación, impulsividad y distracción. También incluye a los niños que sueñan despiertos.

**2** Diversos genes de riesgo contribuyen al trastorno al alterar el circuito del neurotransmisor dopamina.

**3** Más allá de los medicamentos, la terapia conductual y el entrenamiento de los padres ofrecen una alternativa de tratamiento.



**SIN FRENO**

Los niños hiperactivos son un gran desafío para padres y profesores.

## Prevalencia

Según los expertos, la incidencia del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en menores de edad oscila entre el 1 y el 7 por ciento. El estudio de salud infantojuvenil KIGGS, del Instituto Robert Koch, calculó en 2006 una cuota del 3,9 por ciento en Alemania. Por el contrario, en EE.UU. se estima que uno de cada diez menores de 17 años presenta un déficit de atención. El amplio margen se debe a que los límites diagnósticos de los «trastornos hiperactivos», entre ellos el TDAH, son más estrictos según el inventario de patologías ICD-10 que en el *Manual diagnóstico y estadístico DSM-IV* de la Asociación Americana de Psiquiatría. La nueva edición del DSM-5 podría conducir a un nuevo aumento de los diagnósticos.

diagnosticado a Lasse un trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

La primera aparición del TDAH en la literatura fue en 1845 gracias al médico y escritor de libros infantiles Heinrich Hoffmann (1809-1894). Hoffmann explicaba en su libro para niños *Struwwelpeter* («Pedro Melenas») la historia de Felipe el Berrinchudo, un chico alborotador que se mece en su silla durante el almuerzo, a pesar de las advertencias de los padres. Cada vez se agita más, sin pensar en las posibles consecuencias de su comportamiento y ante la desesperación de madre y padre. Hasta que sucede el desastre: el chico cae al suelo y arrastra consigo el mantel, la vajilla y la comida. Pese al incidente, no comprende por qué motivo le vuelven a regañar los mayores.

Aunque no pueda considerarse literatura científica, Hoffmann describió en sus cuentos otros casos clínicos similares. Es probable que su personaje Federico el Cruel, un niño furioso y agresivo, recibiese hoy en día el diagnóstico de TDAH. Incluso Paulina, la niña que ignoraba las advertencias de los adultos y se ponía a jugar con las cerillas, o Juan Babiaca, el chico despistado que andaba por donde no debía. En resumen, el TDAH es un trastorno que presenta diversas caras, como demuestran los hallazgos psicogenéticos y de biología molecular más recientes.

«Probablemente, el TDAH tiene un componente genético destacado», indica Manfred Döpfner, de la Clínica Universitaria de Psiquiatría Infantojuvenil de Colonia. «En muchas familias es posible

seguir el rastro de los trastornos a través de varias generaciones.» Las comparativas de gemelos, así como los estudios de adopciones constatan que este trastorno se encuentra condicionado genéticamente entre un 70 y un 80 por ciento de los casos. No obstante, la herencia no es la única responsable.

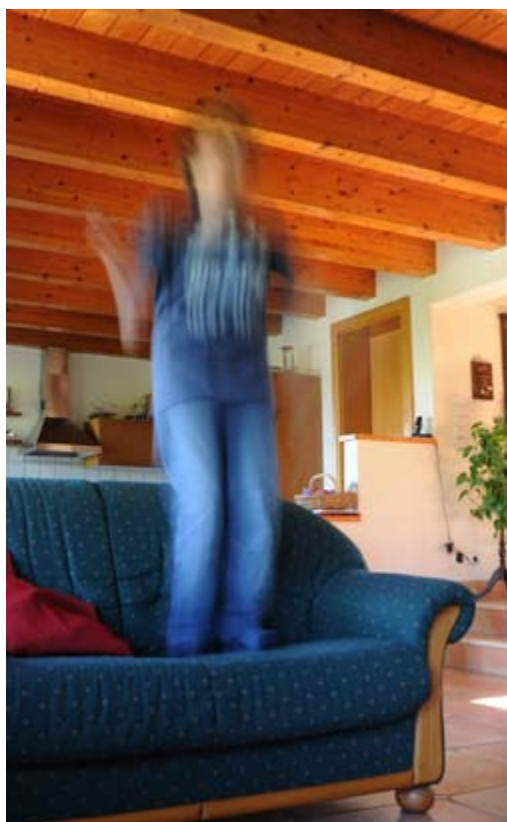
De manera similar a como sucede en otras patologías complejas, otros factores se suman al riesgo de TDAH: el tabaco y el alcohol durante el embarazo, el nacimiento prematuro o el bajo peso del neonato. Una alimentación rica en azúcares y el estrés psicológico también fomentan el comportamiento inatento e hiperactivo. Con todo, la herencia genética es una condición previa para que estos componentes influyan en la enfermedad.

En general, a los denominados por los medios de comunicación «genes del TDAH» pertenecen los polimorfismos, es decir, variantes de un gen que aparecen en la población con una frecuencia variable. Estos realizan una función ligeramente modificada de la proteína correspondiente y codificada en el ADN. Los factores hereditarios relacionados con el susodicho trastorno son numerosos. «Por ahora tenemos conocimiento de una docena de genes que parecen contribuir a desarrollar TDAH», apunta Klaus-Peter Lesch, quien estudia los fundamentos moleculares de las enfermedades mentales en la Universidad de Wurzburg. «Parto del supuesto de que existen más de un centenar de genes que influyen sobre la probabilidad del trastorno.»

## Signos característicos

**Inatención, hiperactividad e impulsividad** son los síntomas centrales del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), un síndrome al que antes se denominaba (según criterios similares) «disfunción cerebral mínima». Según los criterios de diagnóstico actuales, el niño debe presentar durante un mínimo de seis meses, tanto en casa como en la escuela, los siguientes síntomas: fácil distracción, inatención y tendencia al olvido, agitación motriz, tono de voz elevado, interrupción continua al interlocutor y ausencia de respuesta ante reprimendas o advertencias. Estos síntomas deben aparecer antes del séptimo año de vida y no estar vinculados a otras enfermedades, como un trastorno de ansiedad o de personalidad.

Con frecuencia, el TDAH se acompaña de alteraciones emocionales o del comportamiento social, así como de trastornos del sueño y dificultades de aprendizaje. No obstante, síntomas similares pueden aparecer cuando las exigencias escolares son demasiado elevadas o bajas, o si existen problemas familiares. Aunque este síndrome se considera un cuadro de trastorno estable en adultos [véase «Sin rumbo fijo», por E. Sobanski y B. Alm; *MENTE Y CEREBRO* n.º 54, 2012], no está clara la validez de los criterios diagnósticos en menores de cinco años.



### DE RISUEÑO A TRAVIESO

Mientras las niñas con trastorno por déficit de atención e hiperactividad suelen divagar en sus pensamientos, entre los chicos es más común la necesidad de moverse, incluso la agresividad. Algunos psicólogos también hablan de TDAH cuando el componente hiperactivo no es tan evidente.

Los factores hereditarios hallados hasta el momento arrojan un cuadro enormemente irregular. Por el momento resulta imposible identificar un mecanismo concreto a partir de la genética. «Ello muestra cuán variable es el cuadro del TDAH», resalta Lesch. Es posible que cada persona posea una constelación genética y neurobiológica individual, con lo que presenta una forma muy personal de manifestar el trastorno. «Ello implica que cada paciente necesitaría una terapia individualizada, si esta existiera.»

### Alteración de la señal cerebral

El síndrome de déficit de atención, en realidad, no existe. Mientras médicos y terapeutas partían hasta ahora del diagnóstico y de aspectos sintomáticos, en la actualidad se invierten cada vez más esfuerzos en la investigación de las causas. «Una clasificación basada solo en signos externos, como que un niño se muestre hiperactivo o que tienda a distraerse, no refleja los conocimientos neurobiológicos», continúa Lesch. «Necesitamos realizar nuevas definiciones de los diversos subtipos sobre una base biológica.»

En opinión de Lesch, la investigación debería dirigirse a definir las conexiones centrales (*hubs*) que forman parte de las redes neuronales im-

plicadas en el trastorno. Este fenómeno podría compararse con el tráfico aéreo: en toda España existe una serie de aeropuertos a los que se accede desde diferentes ciudades. Los pasajeros viajan al siguiente lugar donde realizan una escala o continúan directos hacia otro país. Si el tráfico se detiene, por ejemplo, en Madrid, partirán menos viajeros desde allí, lo cual puede provocar consecuencias diversas: un problema en el mismo aeropuerto o que los pasajeros no logren llegar al lugar a causa de una alteración en otro punto de conexión.

Algo similar ocurre en el cerebro de los pacientes con TDAH: el trastorno actúa como desestabilizador de la actividad en la red neuronal. Principalmente, se encuentran afectadas la corteza prefrontal (área asociada con la atención, la toma de decisiones y la planificación) y el núcleo estriado (implicado en el movimiento). Asimismo, se ven perturbados el núcleo accumbens (encargado del refuerzo y la atención), el hipocampo (centralita de la memoria) y la amígdala (centro del miedo).

La transmisión de señales mediante diversos neurotransmisores se ve modificada en el TDAH. Al parecer, el sistema dopaminérgico se encuentra afectado con frecuencia, razón por la que los



## Metilfenidato: una historia de éxito

El químico suizo **Leandro Panizzon** sintetizó en 1944 una sustancia que hoy en día constituye uno de los psicofármacos más populares: el metilfenidato. El grupo farmacéutico Ciba (actual Novartis) introdujo el principio activo en el mercado en 1954 bajo la denominación Ritalin, en referencia al nombre de la esposa de Panizzon, Marguerite («Rita») Pate.

Este fármaco actúa como estimulante, ya que aumenta la vigilia. También inhibe el dolor, el agotamiento y la sensación de cansancio y hambre al reducir la recaptación de dopamina y noradrenalina en las sinapsis neuronales. En Estados Unidos, este estimulante cerebral ha ganado popularidad incluso entre las personas sanas.

Aunque no existen indicios de riesgo de dependencia debido a su consumo, pueden aparecer efectos secundarios, como la falta de apetito y los trastornos del sueño. En ningún caso debe administrarse metilfenidato a niños durante largos períodos de tiempo con el fin de que permanezcan más concentrados en las tareas.



DPA / JULIAN STRATENSCHULTE

**Del mismo modo que no hay un diagnóstico único del trastorno, tampoco existe un fármaco para todos los casos**

mensajes que transmite no llegan de manera eficiente. De hecho, entre las variantes genéticas de pacientes con TDAH se halla un polimorfismo (se repite un fragmento determinado) en el gen *DAT*. Se trata del código hereditario para un transportador de dopamina, cuya tarea consiste en retirar el neurotransmisor del espacio sináptico. A través de la variación genética, el transportador aparece en abundancia en los afectados. Esta actividad excesiva provoca que la dopamina se retire con rapidez del espacio donde acontece la sinapsis, de modo que la señal no alcanza las neuronas siguientes.

Otra explicación centra la causa del desajuste en el receptor de la dopamina: cuando no funciona de manera correcta, el mensaje acaba en la «papelera». Se han hallado algunos genes de riesgo que respaldan esta teoría.

Aparte de la dopamina, existen otros neurotransmisores en el punto de mira de los científicos: a saber, la noradrenalina y la serotonina. Numerosas variantes genéticas vinculadas con una mayor tasa de diagnóstico de TDAH se relacionan con estos neurotransmisores y sus redes. A través de los componentes genéticos, los investigadores pretenden averiguar ahora el lugar concreto en el que se encuentran los centros de conexión de la comunicación neuronal implicada en el TDAH. Una mejor definición de los mecanismos subyacentes podría ayudar a descubrir nuevos objetivos para una terapia más precisa.

## Redes que se solapan

«Por el momento, esto solo es una utopía», comenta Lesch. «Las investigaciones están en sus inicios. Hasta que podamos sacar partido de estos conocimientos para la terapia, aún deberán pasar años.» Este médico prevé investigar en un próximo trabajo el modo en el que diversos genes de riesgo influyen en el transcurso de la terapia. En la actualidad estudia junto con sus colaboradores algunos de los factores que intervienen en la actividad del glutamato. Este neurotransmisor, que ha pasado inadvertido en el estudio del TDAH, modula la transmisión de señales en el receptor dopaminérgico. Y las irregularidades dentro de una red determinada pueden llevar con rapidez a confusión.

Así pues, ¿es posible que el sistema glutamatérgico actúe como una especie de tornillo con el que modular la comunicación neuronal que se halla alterada? «En algunos pacientes existen cambios en los genes que codifican receptores específicos del glutamato o células estructurales de las sinapsis glutamatérgicas.» Cada vez resulta más claro que deben coincidir diversos factores para que comience el trastorno.

Según descubrieron en 2007 Johannes Hebebrand, de la Universidad de Duisburgo-Essen, y su equipo, los polimorfismos en el gen *DAT* aparecen en más de dos tercios de los pacientes con TDAH. Ello incrementa la probabilidad de presentar el trastorno en casi un 2,5 por ciento. Con todo,

el ambiente determina la intensidad con la que actúan las peculiaridades genéticas. De este modo, los estudios han revelado que fumar durante el embarazo aumenta el riesgo del trastorno si se dispone de ciertas variantes del *DAT*.

## El efecto limitado de las pastillas

De igual manera que no hay un diagnóstico único del TDAH, tampoco existe un fármaco milagroso para todos los casos. El metilfenidato, el medicamento más empleado en el tratamiento del TDAH (bajo los nombres comerciales Ritalin, Rubifén, Concerta o Medikinet en España), solo resulta efectivo en dos de cada tres niños. Este fármaco les ayuda a concentrarse y a manifestar menos inquietud e impulsividad. Esta sustancia actúa donde, según se conoce hasta ahora, muchos pacientes con TDAH presentan alteraciones desde el punto de vista neurobiológico: el transportador de dopamina. La sustancia activa bloquea la molécula de transporte, de manera que posibilita que la dopamina se halle disponible en gran cantidad para la transmisión de la señal.

Sin embargo, en los últimos años, diversos trabajos han puesto en duda la eficacia del metilfenidato. En 2007, el Estudio Multimodal de Tratamiento (MTA, por sus siglas en inglés), investigación mundial sobre la intervención en el TDAH dirigida por el Instituto Nacional de Salud Mental estadounidense, concluyó que el metilfenidato mostraba efectos limitados tras su retirada, incluso en combinación con psicoterapia.

No obstante, los síntomas mejoran al principio: tanto el grupo de sujetos que se trataba solo con la sustancia activa como el de niños que seguían una terapia combinada (farmacológica y conductual) mostraban mejores resultados en un primer momento en comparación con los probandos que solo recibían psicoterapia. Este efecto se observó hasta 24 meses después de haber retirado el medicamento. Un año más tarde, es decir, después de tres años sin metilfenidato, la ventaja se había desvanecido. Los niños que habían sido tratados con el fármaco presentaban los mismos síntomas de TDAH que los que habían recibido solo el tratamiento psicoterapéutico.

La parte buena de la noticia es que los síntomas habían mejorado de forma global en todos los grupos. Así, en 2009, los investigadores de la Universidad de Pensilvania en Pittsburgh describieron que ocho años tras el inicio del estudio no se observa-

ban diferencias en los síntomas de TDAH, sin importar si el fármaco se había retirado a los sujetos o si continuaban con él. Ello despierta dudas en torno a si el metilfenidato tiene alguna utilidad para los jóvenes pacientes. En la actualidad, los científicos ponen especialmente en entredicho el empleo del medicamento a largo plazo.

¿Qué implican estos conocimientos en la práctica? «El TDAH no tiene por qué convertirse en una problemática de por vida», apunta Döpfner. La sintomatología mejora de todas formas, en gran medida, con independencia del método de intervención. En cualquier caso, los médicos deberían ser cautelosos con las recetas. La medicación solo está indicada si el asesoramiento médico y la terapia ya no resultan de ayuda para el paciente o si los problemas son muy acentuados, según Döpfner. Asimismo, es útil en casos de crisis, cuando los padres y el niño necesitan urgentemente tomarse un respiro. En cualquier caso, es necesario comprobar con regularidad si la dosis es correcta, y si su uso se puede disminuir o incluso retirar con el transcurso del tiempo.

## Revisión médica

Otro hallazgo interesante del estudio MTA revela que los niños requieren dosis menores de metilfenidato cuando este se combina con una terapia conductual. Una intervención multimodal, que incluye el entrenamiento dirigido a los padres, contaría con tales requisitos.

En la misma dirección, la Agencia Europea de Medicamentos aconseja, asimismo, llevar a cabo el tratamiento farmacológico en colaboración con terapeutas, además de comprobar al menos una vez al año si el medicamento se puede retirar. También aconseja fervientemente realizar revisiones médicas periódicas, ya que, según el estudio MTA, la administración de metilfenidato puede conllevar disminución del apetito, trastornos del sueño y retrasos en el crecimiento.

Los expertos piden especial cautela a la hora de administrar fármacos a los niños con edades comprendidas entre tres y seis años. En 2006, Laurence Greenhill, de la Universidad de Columbia en Nueva York, y sus colaboradores comprobaron que, hasta los seis años, los niños son en especial sensibles a los efectos secundarios de los fármacos. Por otra parte, con estos pacientes puede llevarse a cabo una prevención terapéutica antes de que los síntomas detonen.

## Cinco consejos para los padres

- **Mostrarse tolerante**  
Los niños excesivamente movidos pueden resultar agotadores, pero tampoco deben reprimirse todos sus alborotos.
- **Anticipar las reglas**  
Los niños con déficit de atención requieren de más rutina y normas más claras que el resto de los infantes. Los padres deben ser consecuentes.
- **Fomentar la actividad física**  
Los juegos que exigen esfuerzo físico y el deporte regular ayudan a disminuir la agitación.
- **Elogios y reconocimiento**  
A menudo, recibir críticas continuadas agudiza los problemas de los niños con TDAH. En su lugar, padres y profesores deberían reforzar las experiencias de éxito del niño.
- **Conceder pausas**  
Con frecuencia, los niños viven un día a día cronometrado. Los descansos y momentos de ocio no deberían ser cortos ni escasos para ellos.

Con todo, el diagnóstico a edades tempranas resulta complicado. ¿Dónde terminan las pataletas típicas de la edad y dónde comienza el trastorno? Una cuestión que se plantea la madre de Lasse. «Cuando hablo con otros padres, con frecuencia escucho que sus hijos eran así de traviesos e impetuosos», comenta. «Quizá las expectativas que tengo del niño son muy elevadas.» Pero ya no podía más: las discusiones con su hijo eran continuas. Sin embargo, la necesidad de terapia no debe basarse en una cuestión de circunstancias personales y sufrimiento individual.

### Ganar el control mediante el juego

La terapia conductual que sigue Lasse en la Clínica Universitaria de Colonia le ayuda a aprender, a través del juego, a autocontrolarse y a permanecer concentrado en una tarea. A pesar de que a veces no se divierte. El programa incluye un entrenamiento dirigido a los padres con el objetivo de que sepan cómo apoyar a su hijo.

Este concepto de terapia se estima prometedor. William Pelham y Gregory Fabiano, de la Universidad estatal de Nueva York, tras analizar estudios acerca de las estrategias psicosociales en la terapia para el TDAH, concluyeron en 2008 que la combinación de un entrenamiento para los padres y la sensibilización de los pedagogos en educación infantil y escolar beneficiaba el desarrollo de los niños con síntomas del trastorno por déficit de atención e hiperactividad. No es de extrañar, si se tiene en cuenta que incluso la mejor terapia resulta de poca ayuda si los padres y el entorno no participan en ella.

El equipo de Döpfner trabaja con éxito en un programa similar dirigido a escolares. En 2011 iniciaron un estudio con niños de preescolar. «En este ámbito existe una gran necesidad de investigación. La utilidad de tales medidas terapéuticas conductuales en niños de preescolar no ha sido estudiada en absoluto hasta la fecha», afirma Tanja Wolff Metternich-Kainzmann, quien lidera la investigación.

Lasse participa en ese estudio. Tras la primera fase de la sesión, en la que debía entretenerse solo sin interrumpir la charla entre su madre y la terapeuta, toca el tiempo de juego compartido. Le han quedado cinco piezas de construcción, suficientes para intercambiarlas por una partida de dados.

«¿Qué juego eliges?», pregunta la trabajadora social. Una vez escogido, insiste a Lasse con ama-

bilidad: «¿Qué debes hacer ahora? ¿Qué necesitarás después? ¿No debemos repartir también las fichas de juego?». De este modo, la terapeuta apoya al niño para planificar la tarea paso a paso, sin dejar nada a medias. «Muchos niños con TDAH en edad preescolar no son capaces de hacerlo, por lo que no resultan interesantes como compañeros de juego para los demás; esto produce frustración y da pie a comportamientos agresivos», indica Metternich-Kaizmann.

Con el apoyo de Benien, Lasse ha dispuesto el tablero de juego y las fichas con rapidez. Le espera una nueva tarea. El niño es un mal perdedor y no es raro que una partida acabe con berrinches casi insostenibles. Por esta razón, la trabajadora social ha escogido como lema de esta sesión: «Aguanta aunque no salga todo tan bien». De repente, la suerte de Lasse se tuerce y los dados le quitan ventaja en el juego. Le hierve la sangre y se remueve nervioso sobre la silla, pero se controla. A pesar de que es evidente que le resulta difícil, la terapeuta elogia su logro.

El programa piloto que se desarrolla en el Centro Terapéutico de Linderthal se encuentra todavía en sus inicios, pero empieza a cosechar algunos éxitos. Con todo, los responsables buscan a más padres y niños que quieran participar en él. «Ahora puedo volver a ver cosas buenas en mi hijo, en lugar de estar estresada continuamente.» Ponerse el pijama y lavarse los dientes por la noche ya no suponen una ardua tarea para el niño. Ni para ella.

Una vez en casa, madre e hijo practican las estrategias de conducta aprendidas en las sesiones de terapia. El dibujo de una simpática oruga contribuye al esfuerzo. Siempre que el niño lleva a cabo una tarea hasta el final, sin quejarse, despidarse o dejarlo todo a medias, pega un adhesivo a lo largo del cuerpo del colorido insecto. Ese, en apariencia, sencillo gesto motiva a Lasse. «Mi pareja opina que Lasse y yo nos hemos vuelto más tranquilos», se despide Becker. «Eso ya es un paso.»



**Stefanie Reinberger** es doctora en biología y periodista científica.

#### Para saber más

3-Year follow-up of the NIMH MTA study. P. S. Jensen et al. en *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, vol. 46, págs. 989-1002, agosto de 2007.

Therapieprogramm für Kinder mit hyperkinetischem und oppositionellem Problemverhalten THOP: Materialien für die klinische Praxis. M. Döpfner. Beltz PVU, Weinheim, 4. Auflage 2007.

Evidence-based psychosocial treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder. W. E. Pelham y G. A. Fabiano en *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, vol. 37, págs. 184-214, enero de 2008.

A lifetime of attention-deficit/hyperactivity disorder: Diagnostic challenges, treatment and neurobiological mechanisms. J. Geissler y K. P. Lesch en *Expert Reviews of Neurotherapeutics*, vol. 11, págs. 1467-1484, octubre de 2011.