

Artículos de revisión:

Trastorno por Déficit Atencional con Hiperactividad y Trastornos por Uso de Sustancias: Revisión de los tratamientos para los trastornos combinados

Claudio Valeria¹

Resumen

Objetivos:

Esta revisión explora la relación entre el Trastorno por Déficit Atencional con Hiperactividad (TDAH) y los Trastornos por Uso de Sustancias (TUS); el riesgo de desarrollo del TUS por el tratamiento o el no-tratamiento del TDAH. Se evalúan estrategias de tratamiento de la combinación TDAH-TUS y la efectividad de dichos tratamientos tanto para ambos trastornos asociados como por separado.

Método:

Se realiza una revisión de literatura relevante en bases de datos electrónicas (MEDLINE, LILACS entre otras) entre los años 1990 y 2016.

Resultados:

Existe una fuerte asociación entre ambos trastornos. El tratamiento del TDAH no desarrollaría un posterior TUS y por el contrario, reduciría su aparición. El tratamiento con psicoestimulantes como metilfenidato y anfetaminas y medicaciones no-estimulantes como atomoxetina serían moderadamente efectivas para tratar el TDAH en pacientes con ambos cuadros y no son efectivas para el tratamiento del TUS. Hay riesgo del mal uso, desvío y uso recreacional de los estimulantes.

Conclusión:

El TDAH y el TUS están asociados frecuentemente, el tratamiento farmacológico de ambos trastornos tiene eficacia moderada sólo para el TDAH y hasta ahora ha demostrado ser ineficaz en el tratamiento del TUS.

Palabras clave: Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, TDAH, trastornos por consumo de sustancias, SUD, tratamiento.

Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and Substance Use Disorders: Review of treatments for combined disorders.

Abstract

Objective:

This review explores the relationship between Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and Substance Use Disorder (SUD), and the risks of SUD development by treatment or non-treatment ADHD. Strategies are evaluated for the treatment of combined ADHD-SUD and their effectiveness for both concurrent and separate disorders.

Method:

We reviewed the relevant literature in electronic databases (MEDLINE, LILACS and others) between 1990 and 2016.

Results:

We found a strong association between both disorders. The treatment of ADHD may not develop a subsequent SUD and, on the contrary, may reduce its occurrence. Treatment with psycho-stimulants such as methylphenidate and amphetamines and non-stimulant medications such as atomoxetine may be moderately effective in treating ADHD in patients with both conditions and are not effective for the treatment of SUD. There is risk of misuse, diversion and recreational use of stimulants.

Conclusion:

ADHD and SUD are frequently associated, the pharmacological treatment of both disorders has moderate efficacy only for ADHD and so far, it has been shown to be ineffective in the treatment of SUD.

Key words: Attention deficit hyperactivity disorder, ADHD, substance use disorders, SUD, treatment.

1. Médico Psiquiatra. COSAM-CODESAM de Pudahuel y COSAM de Adicciones de Melipilla. Práctica Privada. Guardia Vieja 255, of 903, Providencia, Santiago de Chile. Email: cvaleriaa@gmail.com. F: 223319733 – 957580410

Introducción

El Trastorno por déficit atencional con hiperactividad (TDAH) es un cuadro frecuente y relevante debido a los múltiples dominios en los que afecta a quienes lo presentan (1) y que ha cobrado gran interés en su caracterización y estudio durante las últimas décadas (2).

Se ha estimado su frecuencia en la niñez en torno a un 3 a 5 % de la población infantil (3) aunque el rango entre distintos estudios varía enormemente según los criterios utilizados entre un 2 % hasta un 13,3% (1). En Chile la prevalencia del trastorno ha sido estimada en un 10% en población infantil y adolescente (4) y un estudio en estudiantes universitarios encontró el diagnóstico de TDAH como antecedente de la niñez en un 7%; además un 4,1% refirió encontrarse en tratamiento actual (5). Se ha estimado que persiste presente en por lo menos un 50% de los adultos que lo presentaban en la niñez con frecuencias entre un 4 a 4,7% (1) (6).

En tanto, los trastornos por uso de sustancias son cuadros heterogéneos no sólo por las diversas sustancias utilizadas, sino por el continuo que presenta su utilización desde su uso experimental, o bien esporádico, recreacional, hasta casos con compromiso de diversos ámbitos de desarrollo del individuo como un Abuso de Sustancias (7), cuadros con alteraciones de la salud física como el Consumo Perjudicial (8) hasta llegar a cuadros con Dependencia a la sustancia (7) (8).

Se ha encontrado que aproximadamente un 8% de la población adulta en EEUU ha presentado criterios para dependencia de alcohol y un 5% abusaba del alcohol (3); estudios realizados en EEUU encuentran prevalencias de Abuso/dependencia para anfetaminas de un 2%, un 4% de cannabis, 0,2% de cocaína y 0,7% a opiáceos entre otras (3).

Otros estudios relevantes, como los del Epidemiologic Catchment Area del National Institute of Mental Health encuentran una prevalencia de vida de 13,6% para dependencia de Alcohol (9) y 6,1% para otras drogas de abuso (10).

En Chile, el último estudio poblacional publicado por el Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Drogas y Alcohol (SENDA) muestra que un 48,9% de la población adulta presenta un consumo a lo menos en el último mes de alcohol y a lo menos un consumo en el último año de cannabis en un 11,3%, cocaína 1,4% y pasta base de cocaína 0,1% (11). Dichas frecuencias de consumo como prevalencia, fueron utilizadas para describir la magnitud del uso de sustancias.

La estimación de la prevalencia de uso problemático de alcohol (por lo menos criterios para Abuso según DSM IV) en el mismo

estudio fue de un 6,1% para la población entre 12 y 64 años, 2,5% para marihuana, 0,5% para clorhidrato de cocaína y 0,3% para pasta base de cocaína (11).

Se ha descrito desde largo tiempo que la presencia de un trastorno por déficit atencional con hiperactividad (TDAH) en la infancia, está asociado con trastornos por uso de sustancias (TUS) en la adolescencia y adultez (6) (12) (13) (14) (15)

En el tratamiento del TDAH, se ha demostrado efectividad principalmente con el uso de medicaciones estimulantes (16) (17) (18) y más recientemente también con fármacos no-estimulantes (18) (19) (20). Durante mucho tiempo se ha especulado con la posibilidad de que dicha medicación estimulante fuese un factor de riesgo o predisponente para el desarrollo posterior de un trastorno relacionado con sustancias.

Las razones para pensar de que la medicación estimulante puede desarrollar posteriormente una adicción es porque tanto anfetaminas como metilfenidato tienen la capacidad de liberar dopamina en el núcleo Acumbens, el cual es considerado el mecanismo principal en el desarrollo de una conducta adictiva por ser el núcleo Acumbens parte de las vías de refuerzo y recompensa. Estas sustancias en ocasiones pueden ser utilizadas como drogas de abuso y eventualmente este mal uso puede llevar a dependencia, es además importante el momento en que estos tratamientos son utilizados (infancia y adolescencia) ya que hay estudios que demuestran que sujetos expuestos tempranamente a sustancias con potencial de abuso, tienen mayor riesgo de presentar conductas adictivas en la adultez (21).

Diversos estudios han buscado el rol del uso de medicamentos estimulantes en el TDAH ya sea como factor de riesgo o como factor protector para el desarrollo de dichas conductas de consumo de sustancias (22) (23) (24) (25). Si el tratamiento del TDAH es efectivo con medicaciones estimulantes y no-estimulantes y si el manejo con estimulantes es o no factor de riesgo para el desarrollo de conductas adictivas, no nos facilita la decisión acerca del tratamiento en personas con TDAH y TUS, ya que nada nos dice acerca de la efectividad de dichos tratamientos en la asociación de ambos trastornos, ¿Es el tratamiento para el TDAH efectivo cuando éste se encuentra asociado a un TUS? Y si es efectivo, ¿Es efectivo para el TDAH? ¿Es efectivo para el TUS?, ¿Para ambos?, y en caso que no lo fuera, ¿Qué modalidades terapéuticas pueden ser las más efectivas?

Con estas interrogantes, nos propusimos realizar una revisión de la literatura médica acerca de esta asociación con los objetivos de evaluar el impacto de la asociación del TDAH y el TUS, revisar algunas hipótesis acerca de esta asociación, revisar el rol de la medicación estimulante en el tratamiento de un TDAH

como factor de riesgo para el desarrollo de un TUS, evaluar las alternativas terapéuticas en el manejo del TDAH y su eficacia cuando el TDAH se encuentra asociado a un TUS y revisar las alternativas farmacológicas para el manejo farmacológico de las personas que presentan esta asociación de trastornos.

Método

Se realizó una búsqueda y revisión no-sistemática (narrativa) de la literatura publicada desde 1990 hasta Noviembre de 2016 en textos técnicos, Practice Guideline de la Asociación Psiquiátrica Americana y varias bases de datos electrónicas. Se realizó una búsqueda en bases de datos que incluyó PubMed de la National Library of Medicine, LILACS de la Biblioteca Regional de Medicina (BIREME), Primo Central (Ex Libris), HVC Medicina CINAHL (EBSCO), MEDLINE (OCLC), ProQuest, Science Database, Web of Science (ISI) y PsycINFO con las palabras claves ADHD, Attention Deficit/Hyperactivity Disorders, Substance Use/Abuse Disorders, Substance Dependence y Addiction, Trastorno por Déficit Atencional /hiperactividad, Trastornos Adictivos, Trastornos por Uso/Consumo/Abuso de Sustancias y Dependencia a sustancias, se utilizó como operador booleano <<AND>>. Se revisaron las publicaciones referentes a la asociación de ambos trastornos y que se encontrasen disponibles en formato a texto completo en idiomas inglés o español.

Adicionalmente se buscaron artículos relevantes en el tema a través del buscador Google que no fueron encontrados por las otras bases de datos biomédicas. Se buscaron además referencias relevantes citadas en los mismos artículos revisados, así como en los capítulos de textos relevantes del tema del TDAH. Se obtuvieron artículos originales, meta-análisis, artículos de revisión, editoriales de revistas y capítulos de libros. Se extrajeron datos y conclusiones de estos artículos con los que se realizó esta revisión bibliográfica.

Resultados

Comorbilidad entre TDAH y TUS:

En personas que presentan un TDAH son más frecuentes los TUS que en población control (26) (27). Dichos hallazgos han sido encontrados tanto en adolescentes (28) (29) como adultos (27). Los estudios realizados hasta ahora encuentran que dicha relación se establece bidireccionalmente, de esta forma entre sujetos que consultan por un TDAH, se encuentran tasas elevadas de desarrollo posterior de un TUS en la adolescencia y en la adultez, de modo inverso, sujetos consultantes por un trastorno por sustancias, presentan elevadas frecuencias de un trastorno atencional asociado.

Se han encontrado que adolescentes que presentan un TUS, presentaban síntomas actuales de un TDAH entre un 25% a so-

bre un 30% de ellos (26). Otros estudios encontrarían frecuencias de TDAH en adolescentes con TUS de incluso un 50% (28). Además se encontraron en aquellos jóvenes con la asociación TDAH/TUS altas tasas de Trastorno Bipolar comórbidas y de delincuencia juvenil (26).

Existen amplias variaciones reportadas de prevalencia de TDAH en personas con un TUS, debidas a las diferencias entre poblaciones consultantes, hospitalizadas y muestras en la comunidad (29), el tipo de escala o evaluación utilizada (30), y más recientemente el uso de criterios diagnósticos DSM-IV o DSM-5 (31)

Estudios en Adultos, muestran resultados similares a los estudios realizados en adolescentes, encontrándose el diagnóstico de TDAH en adultos con trastornos relacionados al alcohol de entre un 35% hasta un 71%.

Y de manera inversa, entre adultos con un TDAH, el diagnóstico de un TUS fluctuaba entre un 15 a un 25%, además se encontró que aquellos adultos con un TDAH asociado a un TUS presentaban habitualmente un inicio más precoz (26) (28) y un cuadro de TUS más grave que aquellos que presentaban el TUS sin la asociación a TDAH (26).

Para algunos autores, el TDAH sería un factor de riesgo para el desarrollo de un TUS (2) (26). Dicho riesgo, que sería per se y que está presente incluso sin otras comorbilidades (27) (29), se vería a su vez incrementado por ciertas características del sujeto tales como presentar un Trastorno Disocial o un Trastorno Bipolar asociado (26).

La presencia de un Trastorno Depresivo Mayor o un Trastorno de Ansiedad comórbidas no aumentan el riesgo de presentar un TUS desde un TDAH previo (27) pero sí incrementan el riesgo de un inicio del TUS más precoz (26) (32).

La mayoría de los estudios han encontrado que el Trastorno de Conducta (29) o el Trastorno Antisocial de la Personalidad se asocian al desarrollo de TUS independiente de la presencia de un TDAH asociado (27) (33).

El TDAH actuaría como un factor de inicio de los TUS por ejemplo a través del inicio más temprano y de mayor intensidad del tabaquismo (32), que podría actuar como puerta de entrada a otras sustancias (26) (28) (32). Se ha visto cómo el TDAH puede afectar la progresión de los TUS a través del paso de consumo menos grave a consumo más grave de alcohol, o el riesgo de consumo de drogas en sujetos que ya abusan de alcohol (27).

Se ha visto en algunos estudios que los adolescentes que presentan un TDAH prefieren las drogas al alcohol, siendo la ma-

rihuana la droga de predilección (28) (29). La progresión suele ocurrir desde tabaco a alcohol y luego a otras drogas (26).

Además del inicio más temprano de los TUS en sujetos que presentan un TDAH, se ha observado que la evolución del TUS es más prolongado, encontrándose tasas de remisión menores, tiempos de remisión de más del doble de los sujetos que no presentaban un TDAH (26), además presentan uso de más variedad de sustancias diferentes y son hospitalizados con más frecuencia que sujetos con TUS sin la presencia de un TDAH comórbido (30).

La mayoría de los estudios de prevalencia han sido realizados en Estados Unidos y países escandinavos. Un estudio multicéntrico realizado en España, encontró que en población con un probable TDAH presentaban una edad de inicio menor para consumo de nicotina, alcohol y cannabis. Además encuentra que pacientes previo al tratamiento por TDAH presentan mayores tasas de *craving* por cocaína en las últimas 24 horas, más frecuente uso de cocaína en la última semana y mayor dosis de consumo de cocaína el día de mayor consumo del último mes (34).

Se han encontrado patrones similares de asociación; mayor frecuencia de TUS en personas que presentan TDAH, inicio más precoz del consumo de tabaco y otras drogas, un tiempo menor entre el inicio del consumo y el desarrollo de un trastorno por abuso/dependencia de sustancias, un patrón de mayor gravedad en el uso de sustancias y mayor deterioro funcional en personas con TDAH respecto de controles, incluso en estudios realizados en países donde el consumo de sustancias presenta baja disponibilidad y es castigado severamente como en Irán (35).

Hipótesis acerca de la asociación de los TDAH con TUS:

Pese a que existe abundante evidencia acerca de la asociación de estos trastornos, las causas que podrían explicar dicha relación permanecen aún confusas y las hipótesis que intentan dar cuenta de ella no están exentas de controversia.

Una de las hipótesis de causalidad más planteadas en la relación entre el TDAH y los TUS, es la teoría de la automedicación. Dicha teoría ha sido propuesta frecuentemente en la mayoría de los trastornos duales, sin embargo, su definición es aún imprecisa ya que no se define qué es lo que el sujeto se ha automedicado, en qué medida esta acción es intencional y si la hipótesis es explicativa acerca del inicio o de la persistencia del consumo de sustancias; por esta imprecisión, el soporte empírico de este modelo es débil aún (36).

En dicha hipótesis, los sujetos con TDAH buscan aliviar sus síntomas psiquiátricos y mejorar sus déficit debido a la desmoralización y el fracaso que ellos conllevan (26).

La eventual progresión desde un TDAH hasta un Trastorno Disocial podría sugerir una evolución en los síntomas que el modelo de la automedicación propone aliviar; por otra parte, la cierta predilección de los jóvenes que presentan un TDAH por el consumo de drogas respecto al alcohol en comparación con jóvenes de edades similares, pero que no presentan dicho TDAH, podría ofrecer una prueba indirecta acerca de la automedicación debido a que la especificidad del consumo podría considerarse un indicador de automedicación (26) (27).

La descripción inicial de Khantzian de que los sujetos con TDAH que abusaban de sustancias lo hacían con cierta predilección por la cocaína como una forma de automedicación (37) no ha podido ser replicada en estudios posteriores (27).

Sin embargo, estudios en sujetos con TDAH muestran altas tasas de consumo de cigarrillos, con elevado riesgo del desarrollo de dependencia a nicotina, con un inicio más precoz del consumo y menores tasas de abandono del consumo de tabaco en tratamientos antitabáquicos respecto a personas que no presentan síntomas de TDAH. Dichos hallazgos son considerados evidencia a favor de la hipótesis de automedicación (38). Un meta-análisis reciente encuentra por el contrario, prevalencias significativamente más bajas de TDAH en usuarios de cocaína respecto a alcohol (30).

Una hipótesis acerca de hallazgos en esta línea es el eventual diagnóstico erróneo de TDAH en sujetos que presentan más bien un Trastorno de Ansiedad comórbido al TUS, y que pueden tener síntomas sugerentes de un TDAH (por ejemplo por alteración de las funciones ejecutivas) secundarias al TUS (39).

Desde un punto de vista de la amplia agregación familiar de estos trastornos, el que exista cierta asociación entre ambos trastornos y determinados polimorfismos de receptores postsinápticos D4 (26) o el gen del transportador de dopamina (DAT1) (29), permiten sugerir como hipótesis alternativa el que ciertos mecanismos poligénicos comunes den cuenta de un factor compartido de riesgo para ambos trastornos (26) (29).

¿Es la medicación estimulante para el TDAH un factor de riesgo para el desarrollo posterior de un TUS?:

El tratamiento farmacológico del TDAH, durante décadas se ha basado en la utilización de medicaciones estimulantes como anfetaminas y metilfenidato como tratamientos farmacológicos de primera línea (40) (41). Dichos fármacos son conocidos como sustancias capaces de actuar sobre mecanismos de refuerzo y de estimular vías del circuito de la recompensa (42) y que personas abusen de ellos y eventualmente presenten dependencia a estas sustancias. En Chile la prevalencia de último

año de consumo de estimulantes sin receta médica es de 0,2% (11), cifra que no refleja la frecuencia de la dependencia en la población, pero sí por lo menos la magnitud del mal uso de estos medicamentos.

Si bien un estudio encontró que el tratamiento con medicación estimulante en niños incrementaba el riesgo de dependencia a nicotina, a cocaína y a estimulantes, la mayoría de los reportes iniciales no encontraron relación entre el tratamiento de un TDAH con estimulantes con un subsecuente desarrollo de un TUS (33), e incluso algunos describieron una reducción de dicho riesgo gracias a este tratamiento (22) (23) (38).

El meta-análisis de 2006 del grupo de la Universidad de Harvard y del Hospital General de Massachusetts, examinó 6 estudios y confirmó la hipótesis de este grupo de trabajo, que el tratamiento con medicación estimulante tendría un efecto protector al encontrar que hay una disminución de la frecuencia de consumo de sustancias en el grupo de los tratados con estimulantes respecto de los no-tratados (23).

Sin embargo, la edad de seguimiento de dichos estudios de los niños tratados hasta adolescentes, tal vez no fue suficiente, para medir el inicio del riesgo del consumo de sustancias en un grupo de adultos jóvenes (33), por lo que el efecto protector aún podía tomarse como incierto, y de todas formas sí podía afirmarse aún, que el tratamiento con estimulantes no incrementaba el riesgo posterior al desarrollo de un TUS.

Un estudio de seguimiento de 13 años a niños 4 y 12 años de edad no encontró hasta fines de la adolescencia y adultez joven, diferencias en el riesgo de desarrollo de consumo de cocaína entre sujetos tratados y no-tratados. En el grupo de niños tratados por menos de un año, presentaban con mayor frecuencia abuso de cocaína y alucinógenos respecto a los tratados por más de un año (43).

Otro estudio en adolescentes entre 15 y 17 años, encontró que el 75% de los adolescentes con TDAH no medicados presentó un TUS, respecto a sólo el 25% de los adolescentes con TDAH tratados con estimulantes que desarrolló posteriormente un TUS, muy cercano al 20% de adolescentes controles que presentaron un TUS (44).

Un meta-análisis de 2014, que incluyó 15 estudios entre 1980 y 2012, tratados con estimulantes (habitualmente metilfenidato) no encontró diferencias en las tasas de abuso/dependencia de alcohol, cocaína, marihuana, nicotina o drogas no especificadas entre sujetos tratados con estimulantes versus los no-tratados con estimulantes, concluyendo que dicho tratamiento no ten-

dría un factor de riesgo, pero tampoco protector como planteaba el meta-análisis previo de 2006 que incluyó sólo 6 estudios. Se estimó que una probable causa de esta diferencia fue que el meta-análisis más reciente incluyó estudios con un seguimiento hasta edades más avanzadas que los estudios iniciales incluidos en el meta-análisis anterior (45).

Más recientemente, un gran estudio de seguimiento de 38753 personas diagnosticadas con TDAH (26249 hombres y 12504 mujeres), encontró que, a 3 años, las tasas de abuso de sustancias no se incrementaban en la población medicada con estimulantes, y por el contrario, era más baja que al inicio del seguimiento con una disminución de 48% y con una reducción de 13% por cada año que los individuos usaron tratamiento estimulante.

Además, se encontró que las tasas de consumo de sustancias se reducían en los períodos de uso de la medicación estimulante en un 43% al evaluar en un mismo individuo las diferencias de la tasa de abuso de sustancias entre períodos con tratamiento estimulante y períodos sin dicho tratamiento (46).

Un estudio de multi-cohorte publicado en junio de 2016, con 40358 individuos provenientes de 10 cohortes independientes encontró que un 12,2% de los adolescentes de los cursos mayores (high school seniors) habían utilizado medicación tanto estimulante como no estimulante para un TDAH durante su vida.

La prevalencia de uso de sustancias fue mayor en quienes reportaron un inicio más tardío y una duración menor de su tratamiento farmacológico con estimulantes. Los individuos que reportaron un inicio más temprano del tratamiento estimulante (9 años o menos) y quienes tuvieron un tratamiento más prolongado (6 años o más) presentaron prevalencias de uso de sustancias similares a la población control.

Quienes tuvieron sólo tratamiento con no-estimulantes, tuvieron tasas comparativamente muy elevadas de consumo de sustancias respecto a quienes tuvieron tratamiento con estimulantes en forma precoz y prolongada (47).

Eficacia de los tratamientos para los TDAH y TUS:

La eficacia de los tratamientos farmacológicos para personas que presentan un TDAH ha sido bien establecida tanto para niños, adolescentes (40) y adultos (48) (49). Dentro de los tratamientos que han mostrado efectividad, se ha encontrado evidencia favorable tanto para estimulantes como metilfenidato y anfetaminas, como para medicamentos no-estimulantes como atomoxetina (50). Otros fármacos como Bupropion y Modafinilo han mostrado resultados modestos (51).

En el manejo farmacológico de los TUS, se han encontrado tratamientos con eficacia para el manejo de opiáceos, alcohol y tabaco, pero no existen a la fecha tratamientos farmacológicos disponibles para la dependencia a cannabis ni cocaína (52) (53).

Pese a la inexistencia de medicaciones efectivas para el tratamiento farmacológico de la dependencia a cocaína, fueron evaluados los tratamientos para el TDAH asociado a TUS buscando evaluar la efectividad para ambos trastornos y cada uno por separado.

Un estudio piloto inicial de 12 semanas de duración, para pacientes adultos con TDAH y dependencia a cocaína recibiendo metilfenidato de liberación sostenida (SR) en dosis entre 40 y 80 mg/día y terapia de prevención de recaídas encontró reducción en el autoreporte de síntomas característicos del TDAH (inatención, hiperactividad e impulsividad), además se encontró una reducción significativa del *craving*, el autoreporte de consumo de cocaína, y reducción significativa del consumo de cocaína objetivado con *screening* de drogas en orina (54).

Un estudio doble-ciego realizado por el mismo grupo comparando metilfenidato y placebo (ambos asociados a terapia cognitivo-conductual), con metilfenidato de liberación sostenida (SR) con dosis hasta 40 ó 60 mg/día en 2 tomas, no encontró diferencias significativas entre el grupo con fármaco-activo respecto del grupo con placebo en la reducción de los síntomas del TDAH.

Se encontró una reducción modesta de los *screening* positivos para cocaína en el grupo tratado con metilfenidato respecto a placebo. No se hallaron diferencias en la reducción del *craving* para cocaína para ambos grupos (55).

Otro estudio doble-ciego placebo controlado de metilfenidato de liberación inmediata hasta 90 mg/día en 3 dosis en personas con TDAH y dependencia a cocaína encontró al contrario que el estudio anterior, una reducción importante en los síntomas del TDAH en el grupo con metilfenidato, pero sin encontrar diferencias tanto en el reporte de uso de cocaína, el número de test de orina positivos para cocaína y el *craving* a cocaína (56).

Un estudio doble-ciego, placebo controlado, con múltiple entrecruzamiento de metilfenidato de liberación inmediata hasta 45 mg/día en 3 tomas diarias en pacientes adultos con TDAH y TUS que evaluó sólo el efecto sobre los síntomas del TDAH y no del consumo de sustancias, no encontró diferencias en los síntomas del TDAH entre el grupo tratado versus el no-tratado (57).

Un estudio más reciente, doble-ciego, placebo controlado con metilfenidato OROS (osmotic release oral system) en dosis de

hasta 180m/día en población penal con TDAH y dependencia a anfetaminas encontró reducción significativa de los síntomas del TDAH y de *screening* de drogas positivos en el grupo con metilfenidato respecto del grupo tratado con placebo (58).

Un estudio abierto con parches transdérmicos de metilfenidato utilizados en personas con TDAH e historia de mal uso, abuso o dependencia de estimulantes, encontró mejorías en los parámetros del TDAH; además no hubo *screening* positivos de consumo de estimulantes durante el estudio, pero sí de otras drogas (59).

Si bien se han realizado varios estudios con el fármaco no-estimulante atomoxetina en pacientes con TDAH y distintas comorbilidades, sólo hay 3 estudios que incluyen pacientes con TUS. De estos estudios, los 2 estudios aleatorizados controlados con placebo, no mostraron diferencias significativas respecto a los síntomas del TDAH ni tampoco respecto a mejoría de los síntomas del TUS; sólo un estudio naturalista retrospectivo encontró parámetros de mejoría tanto de los síntomas del TDAH como del TUS (60).

Hay escasa evidencia de efectividad de otras medicaciones no-estimulantes como Modafinilo para mejorar ciertos síntomas cognitivos en personas con TDAH (61). En otro estudio esta molécula no demostró utilidad para el manejo de la dependencia a anfetaminas (62). No conocemos estudios realizados hasta ahora sobre el uso de Modafinilo cuando el TDAH y el TUS se encuentran asociados. La evidencia disponible para Bupropion es modesta, con beneficios mínimos en los síntomas del TDAH, y no para los síntomas del TUS (51).

Conclusiones

Existe una robusta evidencia de la asociación del TDAH y los TUS. Dicha asociación se ve incrementada con ciertas comorbilidades como el Trastorno de Conducta, pero el TDAH en la infancia y adolescencia es factor de riesgo por sí solo para el desarrollo de un TUS en la adolescencia y/o adultez.

Hay fuerte evidencia de que el uso de medicación estimulante como tratamiento del TDAH no es un factor de riesgo para el desarrollo de un TUS, sin embargo, por ahora no es posible determinar con certeza el rol protector de dicha medicación respecto del desarrollo de un TUS, en parte porque los meta-análisis hasta ahora disponibles muestran que dicho efecto protector podría deberse a que la edad de seguimiento de la mayoría de los estudios podría no alcanzar la edad de comienzo de algunos TUS.

Se deberá aún esperar meta-análisis que incluyan los grandes estudios más recientemente publicados, y qué sí sugerirían el

rol protector de los estimulantes, en especial cuando son utilizados tempranamente (previo a los 9 años) y son utilizados por un periodo prolongado (más de 6 años).

Los tratamientos farmacológicos disponibles hasta ahora tienen gran efectividad para el tratamiento de los síntomas del TDAH cuando se presenta de manera aislada, pero su efecto es limitado para reducir los síntomas del TDAH cuando hay además presente un TUS. Dichos efectos beneficiosos parecen ser algo más relevantes con el uso de medicaciones estimulantes respecto a los fármacos no-estimulantes, en particular estimulantes de liberación inmediata y estimulantes de liberación prolongada de 2da generación. No parece por ahora haber evidencia de bene-

ficio de las medicaciones disponibles para reducir los síntomas del TUS relacionado al TDAH.

En esta revisión, las recomendaciones expuestas son limitadas, por no ser ésta una revisión de tipo sistemático, mucho más exhaustiva, y que otorgue un valor ponderable según la calidad de la evidencia revisada. De todas formas se intentó dar prioridad a estudios de mejor nivel de evidencia, como meta-análisis, estudios aleatorizados y controlados con placebo y revisiones sistemáticas.

Queda pendiente evaluar, en un trabajo similar futuro, la evidencia disponible respecto de estudios con tratamientos psicosociales para estos cuadros cuando se encuentran asociados.

Bibliografía

1. Barkley RA. Primary symptoms, diagnostic criteria, prevalence, and gender differences. In Barkley RA. *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. A Handbook for Diagnosis and Treatment*. Second Edition ed. New York: The Guilford Press; 1998. p. 56-96.
2. Brown TE. Actualización de los trastornos por déficit de atención y sus comorbilidades. In Brown TE. *Trastornos por déficit de atención y comorbilidades en niños, adolescentes y adultos*. First Edition ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 3-55.
3. American Psychiatric Association. Trastornos por déficit de atención y comportamiento perturbador. In Association AP. *DSM-IV Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Barcelona: Masson; 1995. p. 86.
4. de la Barra FL, Vicente B, Saldivia S, Melipillán R. Epidemiology of ADHD in Chilean children and adolescents. *Atten Def Hyp Disord*. 2013; 5: p. 1-8.
5. Santander J, Berner JE, Contreras AM, Gomez T. Prevalencia de déficit atencional en estudiantes de medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile. *Rev Chil Neuro-Psiquiat*. 2013 Julio-Septiembre; 51(3): p. 169-174.
6. Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biedermann 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 April; 163(4): p. 716-723.
7. American Psychiatric Association. Substance-Related Disorders. In Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision*. Quick reference to the Diagnostic Criteria from DSM-IV-TR ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000. p. 105-151.
8. Organización Mundial de la Salud. Trastornos mentales y del comportamiento debidos al consumo de sustancias psicótropas. In CIE 10 *Trastornos Mentales y del Comportamiento*. Madrid: Meditor; 1992. p. 97-112.
9. Franklin JE, Frances R. Trastornos por consumo de alcohol y otras sustancias psicoactivas. In Hales RE, Yudofsky SC, Talbot JA. *Textbook of Psychiatry*. Washington DC: The American Psychiatric Press; 1999. p. 91-92.
10. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorder with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 1990; 264(19): p. 2511-2518.
11. Observatorio Chileno de Drogas. *Décimo Primer Estudio Nacional de Drogas en Población General*. Chile: Ministerio del Interior, SENDA; 2015.
12. Sneyers A. Datos epidemiológicos y otros. In Sneyers A. *Problemática de la disfunción cerebral mínima*. Barcelona: Fontanella; 1979. p. 111-118.
13. Wender PH. Etiology. In Wender PH. *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Adults*. Oxford University Press; 1995. p. 100-103.
14. Wender PH. The Development of the Child with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. In Wender PH. *ADHD. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Children, Adolescent, and Adults*. New York: Oxford University Press; 2000. p. 61-62.
15. Biedermann J. Impact of Comorbidity in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65(Suppl 3): p. 3-7.
16. Greenhill LL. Pharmacotherapy. Stimulants. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 1992 October; 1(2): p. 411-447.
17. Wilens TE, Spencer TJ. The stimulant revisited. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2000 July; 9(3): p. 573-603.
18. Spencer TJ. ADHD Treatment Across the Life Cycle. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65(suppl 3): p. 22-26.
19. Green WH. Nonstimulant drugs in the treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 1992 October; 1(2): p. 449-465.
20. Popper CW. Pharmacologic Alternatives to Psychostimulants for the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2000 July; 9(3): p. 605-646.
21. Volkow ND, Swanson JM. Does Childhood Treatment of ADHD With Stimulant Medication Affect Substance Abuse in Adulthood? *Am J Psychiatry*. 2008 May; 165(5): p. 553-555.
22. Biedermann J, Wilens T, Mick E, Spencer T, Faraone SV. Pharmacotherapy of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Reduces Risk for Substance Use Disorder. *Pediatrics*. 1999 August; 104(2).
23. Wilens TE, Faraone SV, Biedermann J, Gunawardene S. Does Stimulant Therapy of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Beget Later Substance Abuse? A Meta-analytic Review of the Literature. *Pediatrics*. 2003 January; 111(1): p. 179-185.
24. Biedermann J, Monuteaux MC, Spencer T, Wilens TE, MacPherson HA, Faraone SV. Stimulant Therapy and Risk for Subsequent Substance Use Disorders in Male Adults With ADHD: A Naturalistic Controlled 10-years Follow-Up Study. *Am J Psychiatry*. 2008 May; 165(5).
25. Mannuzza S, Klein RG, Truong NL, Moulton JLI, Roizen ER, Howell KH, et al. Age of Methylphenidate Treatment Initiation in Children With ADHD and Later Substance Abuse: Prospective Follow-Up Into Adulthood. *Am J Psychiatry*. 2008 May; 165(5): p. 604-609.
26. Wilens TE, Spencer TJ, Biedermann J. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad con trastornos relacionados con sustancias. In Brown TE. *Trastornos por déficit de atención y comorbilidades en niños, adolescentes y adultos*. Barcelona: Masson; 2003. p. 319-339.
27. Biedermann J, Wilens TE, Mick E, Milberger S, Spencer TJ, Faraone SV. Psychoactive Substance Use Disorders in Adults With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Effects of ADHD and Psychiatric Comorbidity. *Am J Psychiatry*. 1995 November; 152(11): p. 1652-1658.

28. Jimenez R. El trastorno por déficit de atención/hiperactividad como factor de riesgo de conductas adictivas en la edad adulta. *Anuario de Psicología Clínica y de la Salud*. 2007; 3: p. 81-83.
29. Szobot CM, Rohde LA, Bukstein O, Molina BSG, Martins C, Ruaro P, et al. Is attention-deficit/hyperactivity disorder associated with illicit substance use disorders in male adolescents? A community-based case-control study. *Addiction*. 2007; 102: p. 1122-1130.
30. van Emmerik-van Oortmerssen K, van de Glind G, van de Brink W, Smit F, Crunelle CL, Sweets M, et al. Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in substance use disorder patients: A meta-analysis and meta-regression analysis. *Drug and Alcohol Dependence*. 2012; 122: p. 11-19.
31. van der Glind G, Konstenius M, Koeter MWJ, van Emmerik K, Carpentier PJ, Kaye S, et al. Variability in the prevalence of adult ADHD in treatment seeking substance use disorder patients: Results from an international multi-center study exploring DSM-IV and DSM-5 criteria. *Drug and Alcohol Dependence*. 2014; 134: p. 158-166.
32. Wilens TE, Martelon M, Joshi G, Bateman C, Fried R, Petty C, et al. Does ADHD predict substance-use disorders? A 10-year follow-up study of young adults with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011 June; 50(6): p. 543-553.
33. Looby A. Childhood attention deficit hyperactivity disorder and the development of substance use disorders: Valid concern or exaggeration? *Addict Behav*. 2008; 33: p. 451-463.
34. Pérez de los Cobos J, Siñol N, Puerta C, Cantillano V, López Zurita C, Trujols J. Features and prevalence of patients with probable adult attention deficit hyperactivity disorder who request treatment for cocaine use disorders. *Psychiatry Res*. 2011; 185: p. 205-210.
35. Kousha M, Shahrivar Z, Alaghband-rad J. Substance Use Disorder and ADHD: Is ADHD a Particular "Specific" Risk Factor? *J Atten Disord*. 2012; 16(4): p. 325-332.
36. Santis R, Pérez de los Cobos J. Modelos de relación en diagnóstico dual. In Rubio G, López-Muñoz F, Álamo C, Santo-Domingo J. *Trastornos psiquiátricos y abuso de sustancias*. Madrid: Editorial Médica Panamericana S.A.; 2002. p. 155-187.
37. Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry*. 1985 November; 142(11): p. 1259-1264.
38. Wilens TE. Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Substance Use Disorders. *Am J Psychiatry*. 2006 December; 163(12): p. 2059-2063.
39. Pedrero-Pérez EJ, Ruiz-Sánchez de León JM, Rojo-Mota G, Llanero-Luque M, Puerto-García C. Prevalencia del trastorno por Déficit de atención/hiperactividad en adictos a sustancias: del cribado al diagnóstico. *Rev Neurol*. 2011; 52(6): p. 331-340.
40. Subcommittee on attention-deficit/hyperactivity disorder, steering committee on quality improvement and management. *adhd: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents*. Pediatrics. 2011 November; 128(5): p. 1-18.
41. Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA). *Canadian ADHD Practice Guidelines, Third Edition*. 2011.
42. Fuentealba J. Psicoestimulantes: anfetamina y cocaína. In Andrés ME, Fuentealba JA, Gysling K, Sotomayor-Zárate R. *Bases científicas de la drogadicción*. Santiago: Ediciones Universidad Católica de Chile; 2010. p. 93-101.
43. Barkley RA, Fischer M, Edelbrock CS, Smallish L. The Adolescent Outcome of Hyperactive Children Diagnosed by Research Criteria: I. An 8-Year Prospective Follow-up Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1990 July; 29(4): p. 546-557.
44. Biedermann J. Pharmacotherapy for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) decreases the risk for substance abuse: findings from a longitudinal follow-up of youths with and without ADHD. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64(suppl 11): p. 3-8.
45. Humphreys KL, Eng T, Lee SS. Stimulant Medication and Substance Use Outcomes. A Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2013 [citado 20 Oct 2016] May;: p. E1-E9.
46. Chang Z, Lichtenstein P, Halldner L, D'Onofrio B, Serlachius E, Fazel S, et al. Stimulant ADHD medication and risk for substance abuse. *J Child Psychol Psychiatry*. 2014; 55(8): p. 878-885.
47. McCabe SE, Dickinson K, West BT, Wilens TE. Age of Onset, Duration, and Type of Medication Therapy for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Substance Use During Adolescence: A Multi-Cohort National Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016 June; 55(6): p. 479-486.
48. Faraone S, Spencer T, Aleardi M, Pagano C, Biedermann J. Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2004 February; 24(1): p. 24-29.
49. 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 June; 71(6): p. 754-763.
50. Michelson D, Adler L, Spencer T, Reimherr FW, West SA, Allen AJ, et al. Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. *Biol Psychiatry*. 2003 January; 53(2): p. 112-120.
51. Peterson K, McDonagh MS, Fu R. Comparative benefits and harms of competing medications for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review and indirect comparison meta-analysis. *Psychopharmacology*. 2008 March; 197(1): p. 1-11.
52. Cantillano V. Tratamiento de la adicción a la nicotina (una mirada desde la clínica). In Andrés ME, Fuentealba JA, Gysling K, Sotomayor-Zárate R. *Bases Científicas de la Drogadicción*. Santiago: Ediciones Universidad Católica de Chile; 2010. p. 121-134.
53. Valeria C. Tratamiento de la adicción, aspectos clínicos. In Andrés ME, Fuentealba JA, Gysling K, Sotomayor-Zárate R. *Bases Científicas de la Drogadicción*. Santiago: Ediciones Universidad Católica de Chile; 2010. p. 189-211.
54. Levin FR, Evans SM, McDowell DM, Kleber HD. Methylfenidate Treatment for Cocaine Abusers with Adult Attention-deficit/Hyperactivity Disorder: A Pilot Study. *J Clin Psychiatry*. 1998 June; 59(6): p. 300-305.
55. Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, Garawi F. Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: Double-blind comparison of methylphenidate and placebo. *Drug Alcohol Depend*. 2007; 87: p. 20-29.
56. Schubiner H, Saules KK, Arfken CL, Johanson CE, Schuster CR, Lockhart N, et al. Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Methylphenidate in the Treatment of Adult ADHD Patients With Comorbid Cocaine Dependence. *Exp Clin Psychopharm*. 2002; 10(3): p. 286-294.
57. Carpentier PJ, de Jong CAJ, Dijkstra BAG, Verbrugge CAG, Krabbe PFM. A controlled trial of methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders. *Addiction*. 2005; 100: p. 1868-1874.
58. Konstenius M, Jayaram-Lindström N, Guterstam J, Beck O, Phillips B, Franck J. Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder and drug relapsed in criminal offenders with substance dependence: a 24-week randomized placebo-controlled trial. *Addiction*. 2013; 109: p. 440-449.
59. McRae-Clarck AL, Brady KT, Hartwell KJ, White K, Carter RE. Methylphenidate Transdermal System in Adults With Past Stimulants Misuse: An Open-Label Trial. *J of Att Dis*. 2011; 15(7): p. 539-544.
60. Hutchison SL, Ghuman JK, Ghuman HS, Karpov I, Schuster JM. Efficacy of atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in patients with common comorbidities in children, adolescents and adults: a review. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2016; 6(5): p. 317-334.
61. Turner DC, Clark L, Dowson J, Robbins TW, Sahakian BJ. Modafinil Improves Cognition and Response Inhibition in Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry*. 2004; 55: p. 1031-1040.
62. Heinzerling KG, Swanson AN, Kim S, Cederblom L, Moe A, Ling W, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for the treatment of methamphetamine dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2010; 109: p. 20-29.