

Declaración de consenso internacional de la Federación Mundial de TDAH: 208 conclusiones basadas en la evidencia sobre el trastorno.

*Stephen V. Faraone PhD^{1,2,3}, Tobias Banaschewski MD, PhD^{4,5,6}, David Coghill MD⁷, Yi Zheng MD^{8,9,10,11,12,13}, Joseph Biederman MD^{14,15}, Mark A. Bellgrove PhD^{16,17}, Jeffrey H. Newcorn MD^{18,3}, Martin Gignac FRCPC^{19,20,21}, Nouf M. Al Saud²², Iris Manor MD^{23,24}, Luis Augusto Rohde MD, PhD²⁵, Li Yang MD, PhD^{26,27,12}, Samuele Cortese MD, PhD^{28,29,30,31,32}, Doron Almagor MD, FRCPC^{33,34}, Mark A. Stein PhD^{35,36}, Turki H. Albatti MD³⁷, Haya F. Aljoudi Psy.D^{38,39}, Mohammed M.J. Alqahtani PhD^{40,41}, Philip Asherson MRCPsych PD⁴², Lukoye Atwoli MD, PhD^{43,44,45,46}, Sven Börte PhD^{47,48,49}, Jan K. Buitelaar MD, PhD⁵⁰, Cleo L. Crunelle MD, PhD^{51,52}, David Daley PhD^{53,54}, Søren Dalsgaard MD, PhD^{55,56}, Manfred Döepfner PhD^{57,58}, Stacey Espinet PhD⁵⁹, Michael Fitzgerald MD⁶⁰, Barbara Franke PhD^{61,62}, Jan Haavik MD, PhD^{63,64}, Catharina A. Hartman PhD^{65,66,67,68}, Cynthia M. Hartung PhD⁶⁹, Stephen P. Hinshaw PhD^{70,71,72,73,74}, Pieter J. Hoekstra MD, PhD⁷⁵, Chris Hollis PhD, FRCPsych^{31,76,77,78}, Scott H. Kollins PhD^{79,80}, J.J. Sandra Kooij MD, PhD^{81,82,83,84}, Jonna Kuntsi PhD⁸⁵, Henrik Larsson PhD^{86,87}, Tingyu Li MD^{88,89,90}, Jing Liu MD^{26,27,12,91,92}, Eugene Merzon MD^{93,94,95,96}, Gregory Mattingly MD⁹⁷, Paulo Mattos MD, PhD^{98,99,100}, Suzanne McCarthy PhD¹⁰¹, Amori Yee Mikami PhD¹⁰², Brooke S.G. Molina PhD¹⁰³, Joel T. Nigg PhD¹⁰⁴, Diane Purper-Ouakil MD, PhD^{105,106}, Olayinka O. Omigbodun MBBS, MPH, FMCPsych^{107,108}, Guilherme V. Polanczyk MD, PhD¹⁰⁹, Yehuda Pollak PhD^{110,111}, Alison S. Poulton MD^{112,113}, Ravi Philip Rajkumar MD¹¹⁴, Andrew Reding, Andreas Reif MD^{116,117}, Katya Rubia PhD^{118,2,119}, Julia Rucklidge PhD¹²⁰, Marcel Romanos PhD^{121,122,123}, J. Antonio Ramos-Quiroga MD, PhD^{124,125,126,127,128,129,130}, Arnt Schellekens MD, PhD^{131,132}, Anouk Scheres PhD¹³³, Renata Schoeman MD, MBA, PhD^{134,135,136,137,138,139}, Julie B. Schweitzer PhD¹⁴⁰, Henal Shah MD¹⁴¹, Mary V. Solanto Ph.D.^{142,143,144,145}, Edmund Sonuga-Barke PhD^{146,147}, César Soutullo MD, PhD^{148,119,3}, Hans-Christoph Steinhausen MD, MSc, PhD, DMSc^{149,150,151,152}, James M. Swanson PhD¹⁵³, Anita Thapar FRCPsych, PhD¹⁵⁴, Gail Tripp PhD¹⁵⁵, Geurt van de Glind PhD¹⁵⁶, Wim van den Brink MD, PhD¹⁵⁷, Saskia Van der Oord PhD^{158,159}, Andre Venter PhD¹⁶⁰, Benedetto Vitiello MD^{161,162}, Susanne Walitzka MD, MSc¹⁶³, Yufeng Wang MD, PhD^{26,27,12}

¹Departments of Psychiatry and Neuroscience and Physiology, Psychiatry Research Division, SUNY Upstate Medical University, Syracuse, NY, USA, ²World Federation of ADHD, ³American Professional Society of ADHD and Related Disorders (APSARD),

⁴Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, Central Institute of Mental Health, Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg, Mannheim, Germany, ⁵Child and Adolescent Psychiatrist's Representative, Zentrales-ADHS-Netz, ⁶The German Association of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy,

⁷Departments of Paediatrics and Psychiatry, Faculty of Medicine, Dentistry and Health Sciences, University of Melbourne, Melbourne, Australia, ⁸Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, ⁹The National Clinical Research Center for Mental Disorders, Beijing, China, ¹⁰Beijing Key Laboratory of Mental Disorders, Beijing, China, ¹¹Beijing Institute for Brain Disorders, Beijing, China, ¹²Asian Federation of ADHD, ¹³Chinese Society of Child and Adolescent Psychiatry, ¹⁴Clinical & Research Programs in Pediatric Psychopharmacology & Adult ADHD, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA, ¹⁵Department of Psychiatry, Harvard Medical School,

Boston, MA, USA, ¹⁶Turner Institute for Brain and Mental Health and School of Psychological Sciences, Monash University, Clayton VIC, Australia, ¹⁷President, Australian ADHD Professionals Association (AADPA), ¹⁸Departments of Psychiatry and Pediatrics, Division of ADHD and Learning Disorders, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA, ¹⁹Department of Child and Adolescent Psychiatry, Montreal Children's Hospital, MUHC, Montreal, Canada, ²⁰Child and Adolescent Psychiatry Division, McGill University, Montreal, Canada, ²¹Chair, Canadian ADHD Research Alliance (CADDRA), ²²Chairman, Board of Directors, Saudi ADHD Society, Saudi Arabia, ²³Associate professor and head of the ADHD clinic, Geha MHC, Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel, ²⁴Chair, Israeli Society of ADHD (ISA), ²⁵Department of Psychiatry, Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil, ²⁶Peking University Sixth Hospital/Institute of Mental Health, National Clinical Research Center for Mental Disorders (Peking University Sixth Hospital), Beijing, China, ²⁷NHC Key Laboratory of Mental Health (Peking University), Beijing, China, ²⁸University of Southampton, Southampton, UK, ²⁹Solent NHS Trust, Southampton, UK, ³⁰New York University, New York, NY, USA, ³¹University of Nottingham, Nottingham, UK, ³²European ADHD Guidelines (EAGG), ³³University of Toronto, SickKids Centre for Community Mental Health, Toronto, Canada, ³⁴Canadian ADHD Research Alliance (CADDRA), ³⁵University of Washington, Seattle, WA, USA, ³⁶Seattle Children's Hospital, Seattle, WA, USA, ³⁷Consultant Child and Adolescent Psychiatrist, Member, Saudi ADHD Society Medical and Psychological Committee, Saudi Arabia, ³⁸Consultant Clinical Neuropsychologist, King Faisal Specialist Hospital & Research Center, Riyadh, Saudi Arabia, ³⁹Saudi ADHD Society Medical and Psychological Committee, ⁴⁰Clinical Psychology, King Khalid University, Abha, Saudi Arabia, ⁴¹Head of the National Research Committee, Saudi ADHD Society, ⁴²Social Genetic & Developmental Psychiatry, Institute of Psychiatry, Psychology, and Neuroscience, King's College London, UK, ⁴³Department of Mental Health, Moi University School of Medicine, Eldoret, Kenya, ⁴⁴R&D Director, citiesRISE, ⁴⁵Hon Vice-President, Kenya Medical Association, ⁴⁶Secretary-General, African Association of Psychiatrists, ⁴⁷Center of Neurodevelopmental Disorders (KIND) and Centre for Psychiatry Research, Karolinska Institutet & Stockholm Health Care Services, Region Stockholm, Sweden, ⁴⁸Child and Adolescent Psychiatry, Stockholm Healthcare Services, Region Stockholm, Sweden, ⁴⁹Curtin Autism Research Group, School of Occupational Therapy, Social Work and Speech Pathology, Curtin University, Perth, Western Australia, ⁵⁰Department of Cognitive Neuroscience, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud University Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands, ⁵¹Vrije Universiteit Brussel (VUB), Universitair Ziekenhuis Brussel (UZ Brussel), Dept. of Psychiatry, Brussel, Belgium, ⁵²International Collaboration on ADHD and Substance Abuse (ICASA), Nijmegen, The Netherlands, ⁵³Division of Psychiatry and Applied Psychology, School of Medicine University of Nottingham, Nottingham, UK, ⁵⁴NIHR MindTech Mental Health MedTech Cooperative & Centre for ADHD and Neurodevelopmental Disorders Across the Lifespan (CANDAL), Institute of Mental Health, University of Nottingham, Nottingham, UK, ⁵⁵National Centre for Register-based Research, Aarhus University, Aarhus, Denmark, ⁵⁶The Lundbeck Foundation Initiative for Integrative Psychiatric Research, iPSYCH, Aarhus, Denmark, ⁵⁷Department of Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatics and Psychotherapy, School of Child and Adolescent Cognitive Behavior Therapy (AKiP), Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University

Cologne, Cologne, Germany, ⁵⁸Psychologist's Representative, Zentrales-ADHS-Netz, Germany, ⁵⁹Canadian ADHD Resource Alliance (CADDRA), Canada, ⁶⁰Former Professor or Child Psychiatry, Trinity College, Dublin, Ireland, ⁶¹Departments of Human Genetics and Psychiatry, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands, ⁶²Professional Board, ADHD Europe, ⁶³Department of Biomedicine, University of Bergen, Bergen, Norway, ⁶⁴Division of Psychiatry, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway, ⁶⁵University of Groningen, Groningen, The Netherlands, ⁶⁶University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands, ⁶⁷Interdisciplinary Center Psychopathology and Emotion regulation (ICPE), Groningen, The Netherlands, ⁶⁸ADHD across the Lifespan Network from European College of Neuropsychopharmacology(ECNP), ⁶⁹Department of Psychology, University of Wyoming, Laramie, WY, USA, ⁷⁰University of California, Berkeley, CA, USA, ⁷¹University of California, San Francisco, CA, USA, ⁷²American Psychological Association, ⁷³Association for Psychological Science, ⁷⁴Society for Research in Child Development, ⁷⁵University of Groningen, University Medical Center Groningen, Department of Child and Adolescent Psychiatry, Groningen, Netherlands, ⁷⁶Nottinghamshire Healthcare NHS Foundation Trust, Nottingham, UK, ⁷⁷NIHR MindTech MedTech Co-operative, Nottingham, UK, ⁷⁸NIHR Nottingham Biomedical Research Centre, Nottingham, UK, ⁷⁹Duke University School of Medicine, Durham, NC, USA, ⁸⁰Duke Clinical Research Institute, Durham, NC, USA, ⁸¹Associate Professor of Psychiatry, Amsterdam University Medical Center (VUMc), Amsterdam, The Netherlands, ⁸²Head of Dutch Expertise Center Adult ADHD, PsyQ, The Hague, The Netherlands, ⁸³European Network Adult ADHD, ⁸⁴DIVA Foundation, ⁸⁵Social, Genetic and Developmental Psychiatry Centre, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK, ⁸⁶School of Medical Sciences, Örebro University, Örebro, Sweden, ⁸⁷Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Solna, Sweden, ⁸⁸Growth, Development and Mental Health Center for Children and Adolescents, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China, ⁸⁹National Research Center for Clinical Medicine of Child Health and Disease, Chongqing, China, ⁹⁰The Subspecialty Group of Developmental and Behavioral Pediatrics, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association., ⁹¹The Chinese Society of Child and Adolescent Psychiatry, ⁹²The Asian Society for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, ⁹³Assistant Professor, Department of Family Medicine, Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel, ⁹⁴Head of the Department of Managed Care, Leumit Health Services, Tel Aviv, Israel, ⁹⁵Executive Board Member, Israeli Society of ADHD, Israel, ⁹⁶Chair of ADHD Section, Israeli National Diabetes Council, Israel, ⁹⁷Washington University, St. Louis, MO; Midwest Research Group, St Charles, MO, St. Louis, MO, USA, ⁹⁸Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil, ⁹⁹D'Or Institute for Research and Education, Rio de Janeiro, Brazil, ¹⁰⁰Brazilian Attention Deficit Association (ABDA), ¹⁰¹School of Pharmacy, University College Cork, Cork, Ireland, ¹⁰²University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada, ¹⁰³Departments of Psychiatry, Psychology, Pediatrics, Clinical & Translational Science, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA, ¹⁰⁴Center for ADHD Research, Department of Psychiatry, Oregon Health & Science University, Portland, OR, USA, ¹⁰⁵University of Montpellier, CHU Montpellier Saint Eloi, MPEA, Medical and Psychological Unit for Children and Adolescents (MPEA), Montpellier, France, ¹⁰⁶INSERM U 1018 CESP-Developmental Psychiatry, France, ¹⁰⁷Centre for Child &

Adolescent Mental Health, College of Medicine, University of Ibadan, Ibadan, Nigeria,
¹⁰⁸Department of Child & Adolescent Psychiatry, University College Hospital, Ibadan, Nigeria, ¹⁰⁹Faculdade de Medicina FMUSP, University of São Paulo, Brazil, ¹¹⁰Seymour Fox School of Education, The Hebrew University of Jerusalem, Israel, ¹¹¹The Israeli Society of ADHD (ISA), Israel, ¹¹²Brain Mind Centre Nepean, University of Sydney, Sydney, Australia, ¹¹³Australian ADHD Professionals Association (AADPA), Australia, ¹¹⁴Jawaharlal Institute of Postgraduate Medical Education and Research, Pondicherry, India, ¹¹⁶Department of Psychiatry, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, University Hospital Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany, ¹¹⁷German Psychiatric Association, ¹¹⁸Department of Child & Adolescent Psychiatry, Institute of Psychiatry, Psychology & Neurosciences, King's College London, London, UK, ¹¹⁹European Network for Hyperkinetic Disorders (EUNETHYDIS), ¹²⁰School of Psychology, Speech and Hearing, University of Canterbury, Christchurch, New Zealand, ¹²¹Department of Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatics and Psychotherapy, Center of Mental Health, University Hospital Würzburg, Würzburg, Germany, ¹²²The German Association of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, Germany, ¹²³Zentrales-ADHS-Netz, ¹²⁴Department of Psychiatry, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Catalonia, Spain, ¹²⁵Group of Psychiatry, Mental Health and Addictions, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Barcelona, Catalonia, Spain, ¹²⁶Biomedical Network Research Centre on Mental Health (CIBERSAM), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain, ¹²⁷Department of Psychiatry and Forensic Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain, ¹²⁸Chair of Neurodevelopmental Disorders Across Lifespan Section of European Psychiatric Association, ¹²⁹Board Member, International Collaboration on ADHD and Substance Abuse (ICASA), ¹³⁰Board member of DIVA Foundation, ¹³¹Radboud University Medical Centre, Donders Institute for Brain, Cognition, and Behavior, Department of Psychiatry, Nijmegen, The Netherlands, ¹³²International Collaboration on ADHD and Substance Abuse (ICASA), Nijmegen, The Netherlands, ¹³³Behavioural Science Institute, Radboud University, Nijmegen, The Netherlands, ¹³⁴Associate Professor and head of the MBA in Healthcare Leadership, University of Stellenbosch Business School, Cape Town, South Africa, ¹³⁵South African Special Interest Group for Adult ADHD, ¹³⁶The South African Society of Psychiatrists/Psychiatry Management Group management guidelines for ADHD, ¹³⁷World Federation of Biological Psychiatry, ¹³⁸American Psychiatric Association, ¹³⁹Association for NeuroPsychoEconomics, ¹⁴⁰Department of Psychiatry and Behavioral Sciences and the Mind Institute, University of California, Davis, Sacramento, CA, USA, ¹⁴¹Topiwala National Medical College & BYL Nair Ch. Hospital, Mumbai, India, ¹⁴²The Zucker School of Medicine at Hofstra-Northwell, Northwell Health, Hemstead, NY, USA, ¹⁴³Professional Advisory Board, Children and Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (CHADD), ¹⁴⁴Professional Advisory Board, American Professional Society of ADHD and Related Disorders (APSARD), ¹⁴⁵Professional Advisory Board, National Center for Children with Learning Disabilities (NCLD), ¹⁴⁶Department of Child and Adolescent Psychiatry, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK, ¹⁴⁷Department of Child & Adolescent Psychiatry, Aarhus University, Aarhus, Denmark, ¹⁴⁸Louis A. Faillace MD, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, TX, USA, ¹⁴⁹University of Zurich, CH, Switzerland, ¹⁵⁰University of Basel, CH, Switzerland, ¹⁵¹University of Southern Denmark, Odense, Denmark, ¹⁵²Centre of Child

and Adolescent Mental Health, Copenhagen, Denmark, ¹⁵³Department of Pediatrics, University of California Irvine, Irvine, CA, USA, ¹⁵⁴Division of Psychological Medicine and Clinical Neurosciences, MRC Centre for Neuropsychiatric Genetics and Genomics, Cardiff University School of Medicine, Wales, UK, ¹⁵⁵Human Developmental Neurobiology Unit, Okinawa Institute of Science and Technology Graduate University, Okinawa, Japan, ¹⁵⁶ICASA Foundation, Radboud University Medical Centre/ Nijmegen Institute for Scientist-Practitioners in Addiction, Nijmegen, The Netherlands, ¹⁵⁷Amsterdam University Medical Centers, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands, ¹⁵⁸Psychology and Educational Sciences, KU Leuven, Leuven, Belgium, ¹⁵⁹European ADHD Guidelines Group, ¹⁶⁰University of the Free State, Bloemfontein, South Africa, ¹⁶¹University of Torino, Torino, Italy, ¹⁶²Johns Hopkins University School of Public Health, Baltimore, MD, USA, ¹⁶³Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, University Hospital of Psychiatry Zurich, University of Zurich, Zurich, Switzerland.

Título abreviado: Declaración de consenso internacional de la Federación Mundial de TDAH

***Autor para correspondencia:**

Stephen V. Faraone, PhD
Department of Psychiatry
SUNY Upstate Medical University
Institute for Human Performance, Room 3707
505 Irving Ave. Syracuse, NY 13210

sfaraone@childpsychresearch.org

Resumen

Antecedentes: Los conceptos erróneos sobre el TDAH estigmatizan a las personas afectadas, reducen la credibilidad de los profesionales y retrasan el tratamiento o la prevención. Para afrontar estos conceptos erróneos hemos identificado los hallazgos que presentan una sólida base de evidencia.

Método: Se revisaron los estudios con más de 2000 sujetos o los metaanálisis de cinco o más estudios, o con 2000 o más sujetos. Se excluyeron los metaanálisis que no evaluaron el sesgo de publicación, excepto los metaanálisis de prevalencia. Para los metaanálisis de redes, se requirió la comparación ajustada de los gráficos en embudo.

Se excluyeron los estudios de tratamiento con lista de espera o tratamiento como controles habituales. De esta literatura, extrajimos las afirmaciones basadas en la evidencia sobre el trastorno.

Resultados: Generamos 208 afirmaciones con respaldo empírico sobre el TDAH. Las afirmaciones incluidas y empíricamente respaldadas, han sido aprobadas por 79 autores de 27 países y 6 continentes. El contenido del manuscrito está avalado por 362 personas que han leído este documento y aprueban su contenido.

Conclusiones: muchos de los hallazgos del TDAH están respaldados por metaanálisis.

Estos permiten sospresentar con firmeza afirmaciones sobre la naturaleza, el curso, las causas de los resultados y los tratamientos que son útiles en la reducción de los conceptos erróneos y el estigma.

Palabras clave: TDAH, diagnóstico, tratamiento, curso, resultados, genética, cerebro

Introducción

Hace casi dos décadas, un equipo internacional de científicos publicó la primera

Declaración de Consenso Internacional sobre el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) (Barkley, 2002).

Pretendían recopilar el elevado conjunto de datos científicos que sostienen la validez del TDAH como trastorno mental y corregir las ideas erróneas sobre el trastorno que estigmatizaban a las personas afectadas, reducían la credibilidad de los profesionales de la salud e impedían o retrasaban su tratamiento (DosReis et al., 2010; Horton-Salway, 2013; McLeod et al., 2007; Mueller et al., 2012).

Este documento actualiza la primera Declaración de Consenso Internacional incorporando los hallazgos científicos más importantes realizados en los últimos 20 años sobre el TDAH. No pretendemos presentar una enciclopedia del TDAH ni unas directrices para el diagnóstico y el tratamiento. Estas últimas pueden encontrarse en las referencias bibliográficas citadas. Nuestro objetivo es proporcionar información actual y precisa sobre el TDAH apoyada en un cuerpo científico de evidencia sustancial y rigurosa.

Método

Identificamos afirmaciones basadas en la evidencia sobre el TDAH mediante el escrutinio de expertos de los metaanálisis de alta calidad publicados y estudios con grandes muestras poblacionales. El escrutinio de expertos estuvo a cargo de un Comité Directivo del proyecto (Tabla complementaria 1) que incluyó a representantes de los siguientes grupos profesionales dedicados a la investigación y la atención clínica del TDAH: Federación Mundial de TDAH (World Federation of ADHD), Red Europea para los Trastornos hipercinéticos (EUropean NETwork for Hyperkinetic Disorders: (Eunethydis), la Sociedad Profesional Estadounidense de TDAH y Trastornos asociados (American Professional Society of ADHD and Related Disorders), la Alianza Canadiense de recursos para el TDAH (Canadian ADHD Resource Alliance), la Federación Asiática de TDAH (Asian Federation of ADHD), la Liga Latinoamericana de TDAH (Latin American League of ADHD), la Asociación Australiana de profesionales del TDAH (Australian Australian ADHD Professionals Association), la Sociedad Israelí de TDAH (Israeli Society of ADHD), la Sociedad Saudi de TDAH (Saudi ADHD Society), la sección de trastornos del Neurodesarrollo a lo largo de la vida de la Asociación Europea de Psiquiatría (Neurodevelopmental Disorders Across Lifespan sección of European Psychiatric Association), el Grupo de directrices de TDAH de la Asociación de Sociedades médicas científicas de Alemania (ADHD Guidelines Group of the Association of Medical Scientific Societies in Germany), la red de TDAH del Colegio Europeo de

Neuropsicofarmacología (ADHD Network of European College of Neuropsychopharmacology) , la Sociedad China de Psiquiatría del niño y del Adolescente (Chinese Society of Child and Adolescent Psychiatry) y la sección de TDAH de la Asociación Mundial de Psiquiatría (ADHD Section of the World Psychiatric Association).

Para estudios de cohortes grandes, se realizaron búsquedas en PubMed con estos criterios de búsqueda: ADHD AND (nationwide OR national OR register OR registration) NOT review NO meta-analysis. Para los metaanálisis, buscamos en PubMed con estos criterios de búsqueda: ADHD AND (meta-analysis OR systematic review).

Se excluyeron los metaanálisis que no evaluaron el sesgo de publicación, excepto los metaanálisis de prevalencia. Para los metaanálisis de redes, se requirió la comparación ajustada de los gráficos en embudo. Para los estudios sobre el tratamiento, se excluyeron aquellos resultados de los metaanálisis que incluían comparaciones con tratamientos en lista de espera o con controles con tratamiento *as usual*.

A excepción de las afirmaciones sobre la historia del TDAH y sus criterios diagnósticos, cada afirmación basada en la evidencia debía estar respaldada por metaanálisis o por grandes estudios de registro con más de 2000 sujetos. Los metaanálisis que fueron considerados debían incluir datos de cinco o más estudios, o de 2000 o más sujetos.

La magnitud del tamaño del efecto Se describe mediante los siguientes criterios estándar: diferencia de medias estandarizada: pequeña = 0,20, mediana = 0,50, grande = 0,80; coeficiente de correlación: pequeño = 0,10, medio = 0,24, grande = 0,37 (Ellis, 2010; Rosenthal y Rosnow, 1984). "Moderado" se utiliza como sinónimo de "mediano" y "fuerte" de "grande". Por lo general, es difícil observar un efecto "pequeño" en un individuo, pero puede ser muy importante para la salud pública si se trata de una exposición común que afecta a muchos niños. Se espera que un efecto "medio" sea perceptible para un observador atento (Cohen, 1988). Un efecto "grande" es generalmente relevante para la práctica clínica a nivel del individuo.

Si un aspecto del TDAH no está incluido en este documento, no significa que este aspecto del TDAH no sea importante; más bien, significa que la evidencia encontrada fue insuficiente para permitir conclusiones firmes. Esto podría deberse a que no hubo estudios de calidad suficientes, a que no se intentó evaluar el sesgo de publicación o a que los datos disponibles no respaldaban las afirmaciones realizadas.

Una vez completado el documento, invitamos a otros colegas adicionales a unirse como firmantes para poner de relieve su apoyo a este documento. En lo que sigue, el término "basado en evidencia" hace referencia a la evidencia que cumple con los criterios de inclusión / exclusión que establecimos en nuestra búsqueda de literatura. Reconocemos que se podrían haber aplicado otros criterios, como requerir la ausencia

en los metaanálisis de una elevada heterogeneidad o establecer un mayor tamaño muestral para los estudios reportados.

Resumen de resultados

Nuestra estrategia de búsqueda generó 208 afirmaciones con respaldo empírico sobre el TDAH. Para obtener más detalles, consulte el diagrama PRISMA en la Figura complementaria 1. La condición de afirmaciones incluidas como avaladas empíricamente ha sido aprobado por los 79 autores de 27 países y 6 continentes (Figura complementaria 2). Ha sido avalado por 362 personas que han leído este documento y están de acuerdo con su contenido (Tabla complementaria 2). La Tabla 1 resume nuestros hallazgos junto con el número de elementos que respaldan cada afirmación.

Una limitación de esta declaración de consenso es que no informamos de los hallazgos de investigación que, aunque bien establecidos, no cuentan con metaanálisis o estudios de gran tamaño muestral. La ausencia de un estudio no siempre indica que se desconozca la ausencia de un efecto.

Tabla 1: Resumen de los hallazgos

Hallazgos	Items
El síndrome que ahora llamamos TDAH se describe en la literatura médica desde 1775.	1 - 13
Cuando el diagnóstico lo realiza un médico especializado, el diagnóstico del TDAH está bien definido y es válido en todas las edades, incluso en presencia de otros trastornos psiquiátricos.	14-19
El TDAH es más frecuente en los hombres y se presenta en el 5.9% de los jóvenes y en el 2.5% de los adultos. Ha sido descrito en estudios de Europa, Escandinavia, Australia, Asia, Medio Oriente, América del Sur y América del Norte.	20-25
El TDAH rara vez es causado por un solo factor de riesgo genético o ambiental, siendo la mayoría de los casos de TDAH causados por los efectos combinados de diversos factores de riesgo genéticos y ambientales, cada uno de los cuales tiene en sí un efecto muy pequeño.	26-62
Las personas con TDAH a menudo muestran un rendimiento del funcionamiento cerebral deficiente en las pruebas psicológicas, si bien estas pruebas no pueden emplearse para	63-70

diagnosticar el TDAH.	
Los estudios de neuroimagen reportan pequeñas diferencias en la estructura y el funcionamiento del cerebro entre personas con y sin TDAH. Estas diferencias no pueden emplearse para el diagnóstico del TDAH.	71-77
Las personas con TDAH tienen un mayor riesgo de obesidad, asma, alergias, diabetes mellitus, hipertensión, problemas de sueño, psoriasis, epilepsia, infecciones de transmisión sexual, anomalías oculares, trastornos inmunitarios y trastornos metabólicos.	78-100
Las personas con TDAH tienen un mayor riesgo de presentar una baja calidad de vida, trastornos por uso de tóxicos, lesiones accidentales, bajo rendimiento académico, desempleo, juegos patológico, embarazo en la adolescencia, dificultades para socializar, conducta delictiva, suicidio y muerte prematura.	101-136
Los estudios sobre el impacto económico muestran que el TDAH cuesta a la sociedad cientos de miles de millones de dólares cada año en todo el mundo.	137-147
Las agencias reguladoras de todo el mundo han determinado que diversos fármacos son seguros y efectivos para reducir los síntomas del TDAH, como lo demuestran los ensayos clínicos controlados aleatorios.	148-157
El tratamiento farmacológico el TDAH reduce las lesiones accidentales, las lesiones cerebrales traumáticas, el abuso de sustancias, el tabaquismo, el bajo rendimiento académico, las fracturas óseas, las infecciones de transmisión sexual, la depresión, el suicidio, la conducta delictiva y el riesgo de embarazo en la adolescencia.	158-177
Los efectos adversos de los fármacos para el TDAH suelen ser leves y se pueden abordar cambiando la dosis o el fármaco.	178-188
Los fármacos estimulantes para el TDAH son más efectivos que los fármacos no estimulantes, pero también es más probable que puedan ser mal utilizados y se dé un abuso de los mismos.	189-194

Los tratamientos no farmacológicos para el TDAH son menos eficaces que los tratamientos farmacológicos para los síntomas del TDAH, pero suelen ser útiles para mejorar las disfunciones que persisten después de haber optimizado la medicación.

195-208

Breve aproximación histórica: El TDAH no es un trastorno nuevo

El concepto de TDAH tiene una larga historia que se inicia con las primeras referencias descritas en Europa. De esta forma, la relevancia clínica de los signos y síntomas del trastorno fueron referenciadas hace más de dos siglos. Aunque inicialmente no utilizaban el término "TDAH", describían a niños que mostraban los síntomas y deficiencias que ahora reconocemos como TDAH. Para un mayor detalle histórico, véase (Lange et al., 2010;

Taylor, 2011; Weikard, 1799). A continuación se presentan los aspectos más

destacados de la historia del TDAH:

1. 1775: Melchior Adam Weikard, un médico alemán, realizó la primera descripción de un trastorno con las características del TDAH en un tratado médico.
2. 1798: Alexander Crichton, del Colegio Real de Médicos (Reino Unido), describió un trastorno similar en un tratado médico (Palmer y Finger, 2001).
3. 1845: Heinrich Hoffmann, que más tarde se convertiría en el director del primer hospital psiquiátrico de Frankfurt am Main (Alemania), describió la hiperactividad y los déficits de atención en un relato infantil que documentaba comportamientos similares al TDAH y sus deficiencias asociadas (Hoffmann, 1990).
4. 1887-1901: Désiré-Magloire Bourneville, Charles Boulanger, Georges Paul-Boncour y Jean Philippe describieron un equivalente del TDAH en escritos médicos y educativos franceses (Martínez-Badía y Martínez-Raga, 2015).

5. 1902: George Still, médico del Reino Unido, realizó la primera descripción del trastorno en una revista científica (Still, 1902a; Still, 1902b, c).
6. 1907: Augusto Vidal Perera redactó el primer compendio español de psiquiatría infantil. En él describió el impacto de la inatención y la hiperactividad entre los escolares (Vidal Perera, 1907).
7. 1917: el neurólogo y psiquiatra español Gonzalo Rodríguez-Lafora describió los síntomas del TDAH en los niños, señalando que probablemente estaban causados por un trastorno cerebral de origen genético (Lafora, 1917).
8. 1932: Franz Kramer y Hans Pollnow, de Alemania, describieron un síndrome similar al TDAH y acuñaron el término "trastorno hipercinético", terminología que posteriormente fue adoptada por la Organización Mundial de la Salud (Kramer y Pollnow, 1932; Neumarker, 2005).
9. 1937: Charles Bradley, de Estados Unidos, descubrió que un fármaco con anfetamina reducía los síntomas similares al TDAH (Bradley, 1937).
10. 1940s: Los síntomas similares al TDAH en los niños se describen como "disfunción cerebral mínima".
11. 1956-1958: Primer indicio en un estudio de seguimiento de la persistencia de conductas relacionadas con la disfunción cerebral mínima en la edad adulta (Morris et al., 1956; O'Neal y Robins, 1958).
12. 1960s: La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos aprobó el metilfenidato (Ritalin ®) para los trastornos de conducta en los niños.
13. Década de 1970 hasta la actualidad: Los criterios diagnósticos del TDAH evolucionaron sobre los resultados de investigaciones que demostraron que el

diagnóstico predice la respuesta al tratamiento, el curso clínico y los antecedentes familiares del trastorno.

¿Cómo se diagnostica el TDAH?

El TDAH solo puede ser diagnosticado por un clínico autorizado tras haber entrevistado a los padres o cuidadores y/o al paciente para documentar los criterios del trastorno

(American Psychiatric Association, 2013; Chinese Society of Psychiatry, 2001; Faraone et al., 2015; Feldman and Reiff, 2014; Pearl et al., 2001; Stein, 2008; World Health Organization, 2018). No puede ser diagnosticado únicamente por medio de escalas, tests neuropsicológicos, o pruebas de neuroimagen.

El diagnóstico del TDAH ha sido tachado de subjetivo porque no está basado en una prueba biológica. Esta crítica es infundada. El TDAH cumple con los criterios estándares de validez para un trastorno mental establecidos por Robins y Guze (Faraone, 2005; 1970). El trastorno se considera válido porque: 1) Profesionales bien formados, aún a pesar de encontrarse en distintos entornos y culturas, coinciden en la ausencia o presencia del diagnóstico mediante criterios bien definidos y 2) el diagnóstico es útil para predecir a) otros problemas que adicionalmente pueda presentar el paciente (por ejemplo, dificultades de aprendizaje en la escuela); b) escenarios adversos que puedan presentarse al paciente en un futuro (por ejemplo, riesgo de abuso de drogas); c) la respuesta al tratamiento (por ejemplo, fármacos y tratamientos psicológicos); y d) identificar características que puedan presentar una relación causal con el trastorno (por ejemplo alteraciones genéticas o de neuroimagen) (Faraone, 2005). Las asociaciones

profesionales han respaldado y publicado distintas directrices para el diagnóstico del TDAH

(Alliance, 2011; Banaschewski T, 2018; Bolea-Alamanac et al., 2014; Crunelle et al., 2018; Flisher, 2013; Graham et al., 2011; Kooij et al, 2019; National Collaborating

Centre for Mental Health, 2018; National Institute for Health Care and Excellence, 2018; Pliszka, 2007; Schoeman y Liebenberg, 2017; Seixas et al., 2012; Taylor et al., 2004; Wolraich et al., 2011)

Las principales características del diagnóstico son:

14. El diagnóstico requiere: 1) la presencia de una alteración del neurodesarrollo en forma de síntomas de hiperactividad-impulsividad y/o falta de atención durante al menos 6 meses; 2) estos síntomas están presentes en diferentes entornos (por ejemplo, el hogar y la

escuela); 3) se trata de síntomas que causan deterioro en la funcionalidad; 4) algunos de los

síntomas y deficiencias se iniciaron en la niñez; y que

4) ningún otro trastorno puede explicar mejor estos síntomas (American Psychiatric

Associación, 2013; World Health Organization, 2018; Yi y Jing, 2015).

15. Según la naturaleza de sus síntomas, la presentación clínica del TDAH puede describirse como: predominantemente inatento, predominantemente hiperactivo-impulsivo o combinado, (American Psychiatric Association, 2013). Los metaanálisis indican

que el déficit de atención está más fuertemente asociada con un peor rendimiento

académico, baja autoestima, mayor desempleo y un peor

funcionamiento adaptativo. Los síntomas hiperactivos-impulsivos

están asociados con un mayor rechazo social, mayor agresividad, mayor imprudencia en la conducción y mayor número de lesiones por accidentes. Las características de los trastornos

comórbidos también difieren entre las distintas presentaciones de TDAH (Willcutt et al., 2012).

16. El TDAH perjudica el funcionamiento de personas con elevada inteligencia

por lo que el trastorno puede diagnosticarse también en este grupo. Un estudio de cohorte poblacional

de más de 5.700 niños no encontró diferencias significativas entre el CI de los niños (alto, promedio o bajo) y la edad media en la que se cumplían los criterios clínicos de TDAH. Tampoco se hallaron diferencias en las tasas de trastornos del aprendizaje, trastornos psiquiátricos y abuso de sustancias, y en las tasas de tratamiento con estimulantes (Katusic et al., 2011; Rommelse et al., 2017).

17. Muchos pacientes con antecedente de TDAH en la infancia mantienen en la adolescencia como en los inicios de la edad adulta el trastorno, si bien a menudo muestran una hiperactividad e impulsividad reducidas mientras persisten los síntomas de déficit de atención (Faraone et al., 2006).
18. Distintos estudios epidemiológicos y clínicos muestran que el TDAH se presenta frecuentemente de forma comórbida con otros trastornos psiquiátricos, especialmente con el trastorno depresivo , trastorno bipolar, trastornos del espectro del autismo, trastornos de ansiedad, trastorno negativista desafiante, trastorno de conducta, trastornos alimentarios y trastornos por uso de sustancias (Bernardi et al. al., 2012; Chen et al., 2018c; Groenman et al., 2017; Nazar et al., 2016; Solberg et al., 2018; Tung et al., 2016; Yao et al., 2019). La presencia de estos trastornos comórbidos no descarta el diagnóstico de TDAH.
19. Un metaanálisis en el que se incluyeron 25 estudios con más de ocho millones de individuos se reportó que los niños y adolescentes que son relativamente más jóvenes que sus compañeros de clase tienen más probabilidades de haber sido diagnosticados de TDAH (Caye et al., 2020)

¿Es frecuente el TDAH?

El TDAH está presente en todo el mundo, desarrollado y no desarrollado, y es más común en hombres que en mujeres. No ha incrementado su prevalencia en las

últimas tres décadas, si bien progresivamente un mayor conocimiento y sensibilización en la detección del TDAH por parte de los clínicos ha llevado a que se identifiquen más casos actualmente que en las décadas previas

20. Un metaanálisis de 19 estudios con más de 55.000 individuos reportó que el 5,9% de los jóvenes cumplen los criterios de diagnóstico del TDAH (Willcutt, 2012). Otro metaanálisis, con 135 estudios y cerca de un cuarto de millón de jóvenes, no encontró diferencias significativas en la prevalencia entre América del Norte y Europa, Asia, África, América del Sur y Oceanía (Polanczyk et al., 2014).
21. El último metaanálisis no encontró un incremento en la prevalencia del TDAH en niños y adolescentes durante las últimas tres décadas (Polanczyk et al., 2014). Aunque la prevalencia del TDAH no ha cambiado en este período de tiempo, estudios con grandes muestras realizados en EE. UU. y Suecia indican que la probabilidad de diagnóstico del TDAH se ha incrementado en los últimos años, lo que refleja cambios en las prácticas clínica y administrativas (Rydell et al., 2018; Song et al., 2019; Xu et al., 2018).
22. Un metaanálisis de seis estudios con más de 5.300 sujetos determinó que la prevalencia del TDAH en la edad adulta era del 2,5% (Simon et al., 2009). Un metaanálisis de 20 estudios que abarcan 13 países y siete áreas regionales/metropolitanas, que incluían a más de 26.000 individuos, estimó que el 2.8% de los adultos cumplen con los criterios de TDAH (Fayyad et al., 2017). La menor prevalencia de TDAH en adultos, en comparación con los jóvenes, es concordante con los resultados publicados en un metaanálisis de 21 estudios que incluyó a más de 1.600 sujetos y mostró que solo uno de cada seis jóvenes con TDAH sigue, a la edad de 25, cumpliendo todos los

criterios diagnósticos del trastorno. Asimismo, aproximadamente la mitad de estos sujetos muestra signos de deterioro residual del TDAH (Faraone et al., 2006).

23. Un metaanálisis de nueve estudios con un total de más de 32.000 adultos mayores encontró una prevalencia del 2,2% según las escalas de valoración del TDAH, que descendió al 1,5% cuando se limitó a personas de al menos cincuenta años. Sin embargo, un metaanálisis de siete estudios que incluyó más de 11,7 millones de sujetos con diagnóstico clínico de TDAH, realizado por el mismo equipo, informó una prevalencia de solo el 0,2% para personas de al menos cincuenta años. Un tercer metaanálisis, realizado por los mismos investigadores, de cuatro estudios con más de 9.2 millones de sujetos, encontró una tasa de tratamiento del TDAH de solo el 0,02% entre las personas de al menos cincuenta años (Dobrosavljevic et al., 2020).

24. Un metaanálisis de 19 estudios que incluía a más de 150.000 jóvenes estadounidenses afroamericanos menores de 18 años informó de una tasa de prevalencia del TDAH del 14 por ciento. Los autores concluyeron que: "los afroamericanos tienen una mayor probabilidad de diagnóstico de TDAH en comparación con la población general de EE. UU. Estos resultados destacan la necesidad de aumentar la evaluación y el seguimiento del TDAH entre los afroamericanos de diferentes estratos sociales" (Cénat et al., 2020).

El TDAH es más común en los hombres. Un metaanálisis de 29 estudios con más de 42,000 sujetos en el que se analizaba la valoración de los síntomas del TDAH realizada por los padres, y de 24 estudios con más de 56,000 individuos, en el que se analizaron las valoraciones de los maestros, reportó una ratio de TDAH en jóvenes de dos a uno entre hombres y mujeres (Willcutt, 2012).

¿Qué causa el TDAH?

La acumulación de diversos factores de riesgo genéticos y ambientales subyacen en la etiopatogenia del TDAH (Faraone et al., 2015). Los factores de riesgo ambientales interactúan en fases muy tempranas de la vida: en el período fetal o postnatal inmediato. La manifestación de síntomas TDAH-like causados por una única privación extrema en los primeros años de vida (Kennedy et al., 2016), por una sola anomalía genética (Faraone y Larsson, 2018) o por una lesión cerebral traumática en una etapa temprana de la vida (Stojanovski et al., 2019) son poco frecuentes. Estos hallazgos son útiles para comprender la etiología del TDAH, pero no lo son para el diagnóstico del trastorno. Las asociaciones entre componentes ambientales y la aparición del TDAH presentan una alta evidencia. Si bien algunos asocian una fuerte evidencia causal, en la mayoría de los casos se plantea que estas asociaciones se deban a la correlación de factores de riesgo genéticos y ambientales correlacionados. Por esta razón, nos referimos a las características del ambiente pre y postnatales que aumentan el riesgo de TDAH como correlacionadas, más que como causas.

Los riesgos genéticos y ambientales que se describen a continuación no son necesariamente específicos del TDAH.

Causas genéticas del TDAH

25. Una revisión de 37 estudios de gemelos de Estados Unidos, Europa, Escandinavia y Australia reportó que los genes y su interacción con el medio ambiente deben desempeñar un papel sustancial en la causa del TDAH (Faraone y Larsson, 2018; Larsson et al., 2014a; Pettersson et al., 2019).

En un estudio de todo el genoma, un equipo internacional analizó el ADN de más de 20.000 personas con TDAH y más de 35.000 sin TDAH de Estados Unidos, Europa, Escandinavia, China y Australia. Se identificaron diversas variantes de riesgo genético, cada una de las cuales tiene un pequeño efecto sobre el riesgo de padecer el trastorno (Demontis et al., 2019). Este estudio confirmó una causa poligénica para la mayoría de los casos de TDAH, lo que significa que muchas variantes genéticas, cada una con un efecto muy pequeño, se combinan para aumentar el riesgo de padecer el trastorno. El riesgo poligénico del TDAH está asociado con la psicopatología general (Brikell et al., 2020) y con varios trastornos psiquiátricos (Lee PH, 2019).

Algunos metaanálisis han implicado la existencia de genes adicionales, si bien no pueden categorizarse como genes de riesgo hasta que sean validados en un estudio del genoma completo.

Estos genes son ANKK1 (Pan et al., 2015) DAT1 (Grunblatt et al., 2019b), LRP5 y LRP6 (Grunblatt et al., 2019a), SNAP25 (Liu et al., 2017b), ADGRL3 (Bruxel et al., 2017b), ADGRL3 (Bruxel et al., 2020) DRD4 y BAIAP2 (Bonvicini et al., 2020; Bonvicini et al., 2016).

El riesgo poligénico del TDAH predice síntomas del TDAH en la población. Esto sugiere que los factores genéticos que determinan el propio trastorno también pueden influir en la presencia de síntomas más leves de TDAH en la población general. (Demontis et al., 2019; Taylor et al., 2019).

En la población general, los sujetos con un alto riesgo poligénico de TDAH tienen más probabilidades de ser diagnosticadas de TDAH (Li, 2019), ansiedad o depresión (Martin et al., 2018).

El TDAH también puede ser el resultado de defectos raros de un solo gen (Faraone y Larsson, 2018) o de anomalías de los cromosomas (Cederlof et al., 2014). Cuando se analizó el ADN de más de 8,000 niños con trastorno del espectro autista (TEA) y/o TDAH y 5,000 controles, aquellos con TEA y aquellos con TDAH tuvieron una mayor tasa de mutaciones genéticas raras en comparación con los controles (Satterstrom et al., 2019).

Los estudios realizados en ADN, gemelos y familias muestran que los componentes genéticos y ambientales son compartidos parcialmente entre el TDAH y muchos otros trastornos psiquiátricos (p. ej.: esquizofrenia, depresión, trastorno bipolar, trastorno del espectro autista, trastorno de conducta, trastornos alimentarios y trastornos por uso de sustancias) y con trastornos somáticos (por ejemplo la migraña y la obesidad)

(Demontis et al., 2019) (Faraone y Larsson, 2018) (Ghirardi et al., 2018) (Lee et al., 2019) (Lee et al., 2013) (Anttila et al., 2018; Tylee et al., 2018) (van Hulzen et al., 2017) (Vink y Schellekens, 2018) (Brikell et al., 2018) (Chen et al., 2019a) (Yao et al., 2019). Sin embargo, también existe un riesgo genético específico del TDAH. La evidencia de factores de riesgo genéticos y ambientales compartidos entre los trastornos sugiere que estos trastornos también comparten desde el prisma biológico una fisiopatología , viéndose disregulado el neurodesarrollo junto con la presencia de alteraciones cerebrales que conducen a la aparición del trastorno.

33. Estudios realizados en grandes muestras familiares sugieren que el TDAH comparte bases genéticas o familiares con enfermedades autoinmunes (Li et al., 2019), hipospadias

(Butwicka et al., 2015) y discapacidad intelectual (Faraone y Larsson, 2018).

Correlaciones ambientales del TDAH: exposición a sustancias tóxicas

34. Dos metaanálisis señalaron pequeñas correlaciones entre los niveles de plomo y los síntomas de falta de atención (27 estudios, con más de 9.300 jóvenes) y los síntomas de hiperactividad-impulsividad (23 estudios, con más de 7.800 jóvenes) (Goodlad et al., 2013). Un metaanálisis más reciente de 14 estudios con más de 17,000 niños informó que los niveles más altos de plomo en sangre se asociaron cuatro veces mayor riesgo de presentar TDAH (Nilsen y Tulve, 2020). Un estudio realizado en más de 2,500 jóvenes de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y

Nutrición, en una muestra transversal y representativa de la población de EE. UU., reportó que aquellos sujetos con niveles de plomo en sangre en el tercio superior tenían 2,3 veces más probabilidades de presentar un TDAH en comparación con aquellos que se situaban en el tercio inferior (Froehlich et al., 2009). Un estudio similar, con más de 4700 jóvenes de la misma encuesta nacional, reportó que aquellos sujetos con niveles de plomo en sangre en el quintil superior tenían cuatro veces más probabilidades de presentar TDAH en comparación con aquellos que se situaban en el quintil inferior (Braun et al., 2006).

35. Tres metaanálisis con más de veinte estudios que comprenden a más de tres millones de individuos han reportado que la exposición prenatal al tabaquismo materno se asocia con un aumento de más del 50% en la incidencia de TDAH (Huang et al., 2017) (Dong et al., 2018; Nilsen y Tulve, 2020). Aunque esta

asociación también se ha visto en grandes estudios poblacionales (Joelsson et al., 2016; Obel et al., 2016; Skoglund et al., 2014), desaparece después de ajustar por la presencia de antecedentes familiares de TDAH, lo que indica que la asociación entre fumar durante el embarazo y el TDAH se debe a factores familiares o genéticos que aumentan el riesgo de tabaquismo y deTDAH.

36. Un metaanálisis de nueve estudios que abarcan tres continentes, con más de 100.000 sujetos, reportó que la exposición infantil al humo de cigarrillo, como fumador pasivo, se asoció con un 60% más de probabilidad de presentar un TDAH. No estaba claro en qué medida la asociación era causal o bien era consecuencia de factores de confusión (Huang et al., 2020).

37. En un metaanálisis de 15 ensayos doble ciego, controlados con placebo con 219 niños, los colorantes alimentarios artificiales se asociaron con un pequeño aumento de la prevalencia de hiperactividad en los niños (Schab y Trinh, 2004). Otro metaanálisis, que comprendía 20 estudios con un total de 794 personas, reportó un aumento muy pequeño de los síntomas del TDAH, únicamente en las valoraciones de los padres, no en la de los maestros u otros observadores (Nigg et al., 2012).

38. En un estudio taiwanés de más de 10.000 nacimientos, el uso materno de acetaminofén (paracetamol) durante el embarazo se asoció con un incremento del 33% de la probabilidad de manifestarse TDAH en sus hijos (Chen et al., 2019b). Otro estudio, que examinó a 113.000 descendientes del Estudio de cohorte materno-infantil de Noruega y del Registro de pacientes noruegos, incluyendo 2.246 con TDAH, encontró una

relación dosis-respuesta entre el uso materno prenatal de acetaminofén y el TDAH (Ystrom et al., 2017).

39. Un estudio realizado a partir de los registros nacionales daneses revisó a 913.000 niños nacidos entre 1997 y 2011. La exposición prenatal al fármaco antiepileptico valproato se asoció con un incremento del 50% del riesgo de presentar TDAH. No se reportaron asociaciones para otros fármacos antiepilepticos (Christensen et al., 2019).
40. En un estudio del registro noruego, se tomaron muestras aleatorias de 297 niños con TDAH y 553 controles de una población elegible de más de 24.000 personas. Los hijos de madres que se situaban en el quintil más alto de niveles de ftalato tenían tres veces más probabilidades de haber presentado un TDAH en la infancia en comparación con los del quintil inferior, después de ajustar por factores de confusión, como fueron la edad materna en el momento del parto, el sexo del niño, la educación materna, el estado civil y el tabaquismo materno prenatal (Engel et al., 2018).
41. Los pesticidas organofosforados son potentes neurotóxicos. En una muestra de 1.139 niños de la población estadounidense, un aumento de diez veces en el metabolito organofosforado dimetil alquilfosfato (DMAP) se asoció con un aumento del 55% en la probabilidad de presentar un TDAH. Los niños con niveles detectables del metabolito DMAP tenían el doble de probabilidades de presentar un TDAH en comparación con los que tenían niveles no

detectables (Bouchard et al., 2010).

42. Un metaanálisis no reportó efectos significativos para tres clases de contaminantes atmosféricos o partículas en suspensión (seis estudios, con más de 51.000 personas) y óxidos de nitrógeno (cinco estudios, más de 51.000 personas) (Zhang et al., 2020b). Un estudio de cohorte longitudinal geolocalizado realizado en

Taiwán que relacionaba a más de 16.000 parejas de madres y bebés con los niveles de contaminantes atmosféricos no encontró ninguna asociación entre los niveles de partículas pequeñas en suspensión, los niveles de dióxido de azufre o los niveles de dióxido de nitrógeno durante la gestación y el diagnóstico de TDAH en los primeros ocho años de vida de sus hijos. Sí se encontró un incremento del 25% de las probabilidades de padecer un TDAH con la exposición al óxido nítrico, un contaminante común del tráfico (Shih et al., 2020).

43. En un estudio de cohorte a nivel nacional se utilizó el registro nacional de seguros de salud de Corea del Sur para identificar los 7.200 ingresos hospitalarios de adolescentes con un diagnóstico primario de TDAH entre 2013 y 2015. Se analizaron las lecturas diarias de tres contaminantes del aire de 318 estaciones de vigilancia distribuidas por todo el país en el mismo periodo. Se reportó que los picos de dióxido de nitrógeno, dióxido de azufre y partículas en suspensión se asociaron, respectivamente, con un aumento del 47%, 27% y 12% en las admisiones hospitalarias relacionadas con el TDAH en los días siguientes. No hubo diferencias significativas entre adolescentes en función del sexo o de la edad(Park et al., 2020).

44. Un metaanálisis de nueve estudios de población europea que abarcó 4.826 parejas de madres e hijos examinó la relación entre la exposición a sustancias perfluoroalquil (PFAS) a través de la leche materna en la infancia y el desarrollo del TDAH. No se reportaron asociaciones con el TDAH en los hijos (Forns et al., 2020).

45. Un metaanálisis de siete estudios que abarcó un total de más de 25.000 individuos de seis países de tres continentes no encontró pruebas de una mayor asociación entre el consumo de azúcar y el TDAH en los jóvenes (Farsad-Naeimi et al., 2020).

Correlaciones ambientales del TDAH: deficiencias nutricionales

46. Dos metaanálisis no reportaron diferencias en los niveles séricos de hierro en los jóvenes con TDAH (seis estudios, 617 individuos), pero sí reducciones leves a moderadas en la ferritina sérica, una proteína que almacena el hierro (diez estudios, más de 2.100 individuos) (Wang et al., 2017). Otros dos metaanálisis tampoco reportaron diferencias en los niveles séricos de hierro (seis estudios, más de 1.700 individuos) pero sí reducciones de pequeñas a moderadas en la ferritina sérica (12 estudios, más de 6.000 individuos) (Tseng et al., 2018).

47. Un metaanálisis de nueve estudios y 586 personas reportó niveles de ácidos grasos poliinsaturado (en abreviatura en inglés PUFAs) omega 3 moderadamente más bajos en sangre en los jóvenes con TDAH en comparación con los que

no lo presentan TDAH(Hawkey y Nigg, 2014).

48. Un estudio nacional de casos y controles poblacional que utilizó los registros nacionales finlandeses comparó a 1.067 pacientes con TDAH nacidos entre 1998 y 1999 con 1.067 controles emparejados. Los niveles maternos más bajos de vitamina D se asociaron con un incremento de la probabilidad de presencia de TDAH en sus hijos de aproximadamente un 50% (Sucksdorff et al., 2019).

Factores ambientales del TDAH: embarazo y nacimiento

49. Un metaanálisis de doce estudios con más de 6.000 individuos reportó un incremento del triple en la prevalencia del TDAH entre los bebés muy/extremadamente prematuros o con muy/extremadamente bajo peso al nacer (Franz et al., 2018). Otro metaanálisis, que combina 85 estudios con un total de más de 4,6 millones de nacimientos, reportó una correlación (de pequeña a moderada) entre el bajo peso al nacer y el TDAH (Momany et al., 2018). Un estudio del registro nacional sueco de 1,2 millones de niños reportó un incremento escalonado de la probabilidad de presentar TDAH asociado a la prematuridad. Los resultados no se relacionaban con la presencia de un familiar con TDAH o con un estrés socioeconómico (Lindstrom et al., 2011). Se informaron resultados similares en los registros nacionales finlandeses al comparar a más de 10.000 personas con TDAH con más de 38.000 controles (Sucksdorff et al., 2015).
50. Un metaanálisis de seis estudios que combinan 1,4 millones de personas reportó que los niños cuyas madres presentaban hipertensión durante el

embarazo asociaban un incremento del 25% en la tasa de TDAH (Maher et al., 2018).

51. Un estudio de cohortes poblacional que utilizó registros suecos y abarcó a más de dos millones de niños, 115.000 de ellos con TDAH, reportó que la preeclampsia materna durante el embarazo se asocia con un posterior incremento del 15% de la probabilidad de que el hijo presente TDAH, que aumenta a más del 40% cuando el feto es pequeño para la edad gestacional y está expuesto a la preeclampsia. Este patrón se demostró que no se debe a la genética ni a otros factores familiares (Maher et al., 2020).
52. Dos metaanálisis, uno con siete estudios con más de 28.000 individuos y otro con tres estudios y más de 1,4 millones de individuos reportaron que los hijos de madres obesas tenían aproximadamente un 60% más de probabilidades de desarrollar un TDAH (Jenabi et al., 2019; Sánchez et al., 2018).
Un estudio de más de 80.000 parejas de madres e hijos que participaron en la Cohorte Nacional Danesa de Nacimientos informó de un riesgo elevado de TDAH de casi el 50% en los hijos de madres obesas y un riesgo doble en los hijos de madres gravemente obesas (Andersen et al., 2018).
53. Un metaanálisis de dos grandes estudios de cohortes con un total de más de 3,1 millones de personas reportó una asociación leve pero significativa entre el hipertiroidismo materno durante el embarazo y el TDAH en la descendencia. Un segundo metaanálisis de cuatro estudios de cohortes que abarcaban más de 3,4 millones de individuos reportó igualmente una

asociación leve pero significativa entre el hipotiroidismo materno y el TDAH en la descendencia. No se intentó evaluar el papel de los factores de confusión (Ge et al., 2020).

54. Un estudio de cohortes a nivel nacional que utilizó registros nacionales daneses examinó más de un millón de nacimientos, comparando la descendencia de madres con un único aborto espontáneo previo y de madres con más de un aborto espontáneo previo con madres sin antecedentes de aborto espontáneo. Se reportó, tras ajustar una amplia gama de posibles factores de confusión que resultaron presentar poco efecto, que los hijos de madres con un único aborto espontáneo previo tenían un 9% más de probabilidades de desarrollar un TDAH que los de madres sin ningún antecedente de aborto. Los hijos de madres con dos o más abortos espontáneos previos tenían un 22% más de probabilidades de ser diagnosticados con TDAH. Esta tendencia ascendente de exposición-respuesta fue estadísticamente significativa (Wang et al., 2020).

Factores ambientales del TDAH: La deprivación, el estrés, la infección, la pobreza y el trauma

55. Un estudio de cohorte longitudinal realizado en Taiwán sobre la Base de datos de Investigación del Seguro Nacional de Salud de cobertura universal del país comparó a más de 14.000 pacientes con enterovirus (ER71) con un número igual de controles emparejados por edad y sexo. Tras un ajuste adicional por la ocupación paterna y el nivel de urbanización de la residencia, se observó que los pacientes con enterovirus tenían un 25% más de probabilidades de ser

diagnosticados posteriormente de TDAH (Tseng et al., 2020).

56. Un estudio de cohorte basado que utilizó los registros daneses comparó a más de 29.000 niños nacidos de mujeres que perdieron a un pariente cercano durante el embarazo con un millón de niños de la misma cohorte. Reportó que los niños nacidos de estas mujeres tenían el doble de probabilidades de presentar un TDAH (Li et al., 2010).
57. Un estudio basado en la población estadounidense con más de 14.000 individuos del Estudio Longitudinal Nacional de la Salud de los Adolescentes reportó que, después de ajustar por factores de riesgo demográficos, socioeconómicos y familiares para el maltrato infantil, el TDAH de presentación inatenta se asoció con la exposición a abuso sexual y a negligencia física (Ouyang et al., 2008).
58. Un estudio de cohorte poblacional de más de 18.000 niños de la base de datos del Seguro Nacional de Salud de Corea del Sur reportó que niveles más bajos de ingresos familiares se asociaron con mayores tasas de TDAH (Choi et al., 2017). Un estudio sueco de más de 800.000 sujetos informó de resultados similares incluso después de ajustar los factores de riesgo familiares/genéticos compartidos en las familias (Larsson et al. 2014b).
59. Un estudio de cohorte longitudinal del registro nacional danés de un millón de personas reportó que los indicadores de adversidad de Rutter eran predictivos del TDAH. El cuidado fuera del hogar era fuertemente predictivo; la clase social baja, la criminalidad paterna, el trastorno mental materno y la discordia marital

grave eran moderadamente predictivos. El tamaño de la familia numerosa no tuvo ningún efecto (Ostergaard et al., 2016).

60. Un estudio poblacional a nivel nacional que utilizó registros nacionales daneses revisó a más de 630.000 jóvenes y reportó una relación entre el menor nivel educativo de los padres, el desempleo de los padres y la pobreza relativa de los padres y un mayor riesgo de TDAH en la descendencia. Las combinaciones de desventajas sociales presentaba riesgos acumulativos. Por ejemplo, la pobreza por bajos ingresos de los padres junto con una baja formación académica y el desempleo se asoció con un riesgo aproximadamente un cinco por ciento mayor de TDAH en la descendencia (Keilow et al., 2020).
61. Un estudio de cohorte del registro nacional sueco realizado en más de 540.000 personas reportó una relación entre los indicadores acumulativos de adversidad en la familia y el TDAH. Un fallecimiento en la familia incrementaba la probabilidad posterior de padecer un TDAH en un 60%. El abuso de tóxicos por parte de los padres, la criminalidad o el trastorno psiquiátrico aumentaban cada uno más del doble esta probabilidad, al igual que la inestabilidad en el lugar de residencia y la asistencia pública en el hogar (Bjorkenstam et al., 2018).
62. En una muestra de 4.122 jóvenes estadounidenses con TDAH de la Encuesta Nacional de Salud Infantil de 2016, evidenció que una mayor cohesión familiar y el apoyo de la comunidad disminuyeron el riesgo de TDAH en los casos moderados o graves

(Duh-Leong et al., 2020).

¿Qué hemos aprendido del estudio de los cerebros de sujetos con TDAH?

Hay dos clases amplias de hallazgos de investigación sobre el cerebro de las personas con TDAH. El primero proviene de los estudios de pacientes mediante pruebas psicológicas que estudian los procesos mentales. El segundo proviene de las técnicas que examinan directamente la estructura o la función del cerebro mediante pruebas de neuroimagen. Aunque muchos de estos estudios han encontrado diferencias entre grupos de sujetos con y sin TDAH, las diferencias son típicamente pequeñas y no difieren significativamente entre las personas con TDAH y aquellas con otros trastornos. Por lo tanto, no son útiles para diagnosticar el TDAH (Thome et al., 2012). Estas diferencias no se encuentran causadas por el tratamiento farmacológico. En algunos sujetos estas diferencias pueden disminuir o cambiar a medida que remite el TDAH.

Déficits en los procesos psicológicos

63. Un metaanálisis de 137 estudios con más de 9.400 sujetos de todas las edades reportó que el TDAH está asociado con un coeficiente intelectual y puntuaciones de lectura moderadamente más bajos, así como con mayores reducciones en las puntuaciones de ortografía y aritmética (Frazier et al., 2004). Otro metaanálisis, sobre 21 estudios con más de 1900 adultos, concluyó que los déficits de CI asociados con el TDAH eran pequeños y no tenían significación clínica (Bridgett y Walker, 2006).

64. Una serie de metaanálisis reportó que las personas con TDAH tenían dificultades

pequeñas a moderadas en la resolución de problemas abstractos y con la memoria de trabajo (12 estudios, 952 personas), atención enfocada (22 estudios, con 1493 personas), atención sostenida (13 estudios, 963 personas) y memoria verbal (8 estudios, 546 personas) (Schoechlin y Engel, 2005). Otro metaanálisis, con 11 estudios con 829 sujetos, informó que las personas con TDAH eran moderadamente más propensas a cometer errores cognitivos conocidos como "violaciones de las reglas" (Patros et al., 2019).

65. Dos metaanálisis, uno con 21 estudios y más de 3.900 individuos, el otro con 15 estudios con más de mil sujetos, reportaron que los sujetos diagnosticados de TDAH tienen una tendencia moderada a favor de las pequeñas recompensas inmediatas frente a grandes recompensas diferidas (Jackson y MacKillop, 2016; Marx et al., 2018).

66. Un metaanálisis de 37 estudios con más de 2.300 sujetos reportó una asociación pequeña a moderada entre el TDAH y la toma de decisiones arriesgadas (Dekkers et al., 2016). Otro metaanálisis, que agrupaba 22 estudios con 3.850 niños y adolescentes, reportó que aquellos sujetos con TDAH exhibían en general una toma de decisiones impulsiva moderadamente mayor en la tareas de descuento por demora y la demora en las tareas de gratificación (Patros et al., 2016).

67. Un metaanálisis reciente incluyó 34 metaanálisis de perfiles neurocognitivos en el TDAH (de todas las edades) en relación con 12 dominios neurocognitivos. Aquellos sujetos con TDAH tenían deficiencias moderadas en múltiples áreas (memoria de trabajo, variabilidad del tiempo de reacción, inhibición de la respuesta, inteligencia

/ logros, planificación / organización). Estos efectos fueron mayores en niños y adolescentes que en adultos (Pievsky y McGrath, 2018).

68. Un metaanálisis de 49 estudios y con más de 8.200 niños y adolescentes reportó deficiencias moderadas en la memoria de trabajo en aquellos con TDAH. Estos déficits disminuyeron con la edad (Ramos et al., 2020).

69. Entre los jóvenes con TDAH, una serie de metaanálisis no reportaron diferencias significativas en función del sexo en los síntomas totales del TDAH (15 estudios, con más de 3.400 jóvenes), síntomas de falta de atención (26 estudios, con más de 5.900 jóvenes) o síntomas de hiperactividad-impulsividad (24 estudios, con más de 4.900 jóvenes) (Loyer Carbonneau et al., 2020).

70. Un metaanálisis de ensayos controlados aleatorios (ECA) con preescolares reportó que el entrenamiento cognitivo condujo a una mejora moderada en la memoria de trabajo (23 estudios, con más de 2.000 individuos) y una mejora de pequeña a moderada en el control inhibitorio (26 estudios, más de 2.200 individuos) (Pauli-Pott et al., 2020).

Diferencias cerebrales reportadas por los estudios de neuroimagen

71. Un análisis de las estructuras de las imágenes de resonancia magnética (RM) de 36 cohortes con un total de más de 4.100 sujetos reportó una superficie cortical total ligeramente reducida en los niños con TDAH. El mismo equipo halló que algunas regiones subcorticales del cerebro eran más pequeñas en los niños con TDAH, principalmente en las regiones frontal, cingular y temporal, con algunas reducciones del grosor cortical en las regiones temporales.

También el mismo equipo reportó que algunas regiones subcorticales del cerebro, (p.ej.: los ganglios basales, la amígdala, el hipocampo y los volúmenes intracraneales) eran más pequeñas en los niños con TDAH en 23 cohortes con 3.242 individuos. Las diferencias observadas en los niños no se observaron en los adolescentes ni en los adultos (Hoogman et al., 2017; Hoogman et al., 2019). Todas las diferencias observadas fueron de pequeñas a muy pequeñas y sutiles.

72. Los metaanálisis comparativos muestran que las reducciones de volumen de materia gris en los ganglios basales y la ínsula son específicas del TOC (Trastorno obsesivo compulsivo) en 30 conjuntos de datos con 1.870 sujetos (Norman et al., 2016), mientras que las reducciones frontales mediales fueron específicas del TEA en 66 conjuntos de datos con 3.610 sujetos (Lukito et al., 2020). Un análisis de la estructura de las imágenes de la resonancia magnética (RM) de los datos de 48 cohortes con un total de más de 12.000 individuos mostraron que los sujetos con TDAH tenían un volumen de hipocampo más pequeño en relación con el TOC, lo que estaba relacionado con las diferencias de CI y un volumen intracraneal más pequeño en relación con los pacientes con TEA y TOC (Boedhoe et al., 2020). Las subactivaciones funcionales en la corteza frontal inferior derecha y los ganglios basales durante las tareas de control cognitivo fueron específicas del TOC en 1.870 sujetos (Norman et al., 2016), mientras que la disfunción frontal inferior fue específica en relación con el autismo en 3.610 individuos. (Lukito et al., 2020).

73. Un metaanálisis de diez estudios de imágenes de tensor de difusión con 947 individuos reportó que las diferencias de sustancia blanca más consistentes entre

aquellos sujetos con y sin TDAH se ubicaron en el esplenio del cuerpo calloso que se

extiende hasta el cíngulo derecho, el estrato sagital derecho y tapetum izquierdo, lo que sugiere problemas con las conexiones entre los dos hemisferios en las regiones de atención parieto-temporal posteriores y en los tractos de asociación fronto-posterior de largo alcance (que conectan las regiones frontal, temporal, parietal y occipital inferior) involucrados en la atención y la percepción (Chen et al., 2016).

74. Un metaanálisis de 21 estudios de resonancia magnética funcional (RMF) con 607 sujetos reportó que las personas con TDAH mostraban una infraactivación constante y replicable en regiones típicas de control inhibitorio, como la corteza frontal inferior derecha, el área motora suplementaria y los ganglios basales en relación con los desarrollos típicos individuales (Hart et al., 2013). Los hallazgos de infraactivación frontal inferior se replicaron en dos metaanálisis adicionales de RMF de control inhibitorio con 33 conjuntos de datos/1,161 sujetos y 42 conjuntos de datos/2,005 individuos, respectivamente (Lukito et al., 2020; Norman et al., 2016). Otro metaanálisis que incluyó 130 estudios de RMF con 1914 sujetos no reportó convergencia, excepto en la función aberrante en los ganglios basales para las tareas neutras de la RMF y la insuficiencia frontal inferior solo en hombres (Samea et al., 2019).

75. Un metaanálisis de nueve estudios con más de 1250 individuos reportó que las elevaciones de theta/beta en el electroencefalograma no pueden considerarse una medida de diagnóstico fiable para el TDAH, aunque puede presentar valor pronóstico en algunos pacientes (Arns et al., 2013).

76. Un metaanálisis de seis estudios con 148 sujetos examinó el potencial de disparidad, que evalúa la integridad de la memoria sensorial auditiva y el cambio de atención involuntario. Informó que los niños con TDAH tenían reducciones de pequeñas a moderadas en la amplitud del potencial de disparidad en comparación con los controles sanos (Cheng et al., 2016).

77. Los metaanálisis y las revisiones sistemáticas mostraron que los fármacos utilizados para tratar el TDAH no están asociados con los déficits observados en la estructura del cerebro (Hoogman et al., 2017; Hoogman et al., 2019; Lukito et al., 2020; Norman et al., 2016; Spencer et al., 2013), pero sí con una función cerebral mejorada, más prominente en las regiones frontales y estriatales inferiores (Hart et al., 2013; Lukito et al., 2020; Norman et al., 2016; Rubia et al., 2016; al., 2014; Spencer et al., 2013).

¿Qué tipo de problemas médicos no psiquiátricos ocurren comúnmente entre las personas con TDAH?

Un área de investigación relativamente nueva sobre el TDAH está examinando qué tipos de problemas médicos son más comunes de lo esperado entre las personas con TDAH. Al leer esta sección, tenga en cuenta que no todas las personas con TDAH sufrirán todos, o incluso uno solo, de estos trastornos.

Obesidad

78. Un estudio del registro nacional sueco con más de 2,5 millones de personas reportó que los pacientes con TDAH tenían un riesgo tres veces mayor de obesidad en comparación con sus hermanos y primos sin TDAH. También reportó una coagregación familiar de TDAH y obesidad clínica, cuya fuerza variaba

directamente con el grado de parentesco genético (Chen et al., 2018c).

79. Un metaanálisis reportó que, en comparación con desarrollo típico individual, los niños y adolescentes con TDAH sin medicación tenían aproximadamente un 20% más de probabilidades de presentar sobrepeso u obesidad (15 estudios, con más de 400.000 sujetos), y los adultos con TDAH sin medicación asociaban casi un 50% más de probabilidades de presentar sobrepeso u obesidad (9 estudios, más de 45.000 sujetos) (Nigg et al., 2016). Los metaanálisis de doce estudios con más de 180.000 individuos reportaron que las personas con TDAH sin medicación presentaban aproximadamente un 40% más de probabilidades de ser obesas, mientras que las que recibían tratamiento farmacológico eran indistinguibles de las personas con desarrollo típico (Cortese et al., 2016b).

Alergias y asma

80. Un estudio del registro nacional sueco con más de 1,5 millones de personas reportó que las personas con asma presentaban un 45% más de probabilidades de presentar un TDAH incluso después de ajustar las variables relevantes (Cortese et al., 2018b). Un estudio de cohorte de casi un millón de nacimientos utilizando los registros nacionales daneses reportó que los niños nacidos de madres asmáticas presentaban un 40% más de probabilidades de desarrollar un TDAH (Liu et al., 2019b).
81. En un metaanálisis de seis estudios longitudinales con más de 50.000 individuos, las personas con asma o eccema atópico presentaban un tercio más de probabilidades de

desarrollar un TDAH que los controles. Un metaanálisis de tres estudios con más de 48,000

individuos reportó que aquellos con rinitis alérgica presentaban aproximadamente un 50% más de probabilidades de padecer un TDAH (van der Schans et al., 2017).

Diabetes mellitus:

82. Un análisis retrospectivo de más de 650.000 niños y adolescentes en las bases de datos alemanas de diagnóstico y prescripción reportó que el TDAH asociaba un 40%

más de probabilidades de ser diagnosticado entre los niños con diabetes tipo 1 (DM1) (Kapellen et al., 2016).

83. Un estudio de registro multicéntrico alemán con más de 56.000 niños y adolescentes reportó que aquellos con TDAH y DM1 sufrían el doble de cetoacidosis diabética en comparación con los pacientes diabéticos sin TDAH.

También reportaron diferencias significativas en la HbA1c y concluyeron: "Los pacientes pediátricos con TDAH y DMT1 mostraron un control metabólico deficiente en comparación con los pacientes con T1DM sin TDAH" (Hilgard et al., 2017).

84. En un estudio longitudinal que utilizó la base de datos de investigación del seguro médico nacional de Taiwán comprendiendo más de 35.000 pacientes con TDAH y más de 70.000 controles emparejados por edad y sexo, reportaron que los adolescentes y adultos jóvenes con TDAH presentaban aproximadamente tres veces más probabilidades de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (Chen et al., 2018b).

85. En un estudio de cohortes que utilizó varios registros nacionales suecos con más de 1,6 millones de adultos de 50 a 64 años revisados, la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 fue un 70% mayor entre los adultos con TDAH (Chen et al., 2018c).

86. Un metaanálisis reportó que la diabetes tipo 1 materna preexistente se asoció con un pequeño aumento del riesgo de TDAH en la descendencia (4 estudios, con más de cinco millones de personas). También lo fue la diabetes tipo 1 paterna preexistente (3 estudios, 4,7 millones de personas) y la diabetes tipo 2 materna preexistente (2 estudios, 2,6 millones de personas) (Zeng et al., 2019). Un estudio sueco revisó a los 15.615 niños nacidos después de que sus padres fueran diagnosticados con diabetes tipo 1. Después de controlar los factores de confusión, encontrando que estos niños tenían un 30% más de posibilidades de ser diagnosticados de TDAH (Ji et al., 2018).

Otros trastornos somáticos:

87. Un metaanálisis de 18 estudios con más de 2500 niños y adolescentes reportó una asociación moderada entre los trastornos respiratorios del sueño y el TDAH (Sedky et al., 2014).

88. Un metaanálisis del sueño en adultos con TDAH no reportó diferencias significativas con los adultos con desarrollo normal, según lo medido por polisomnografía. En cuatro estudios con 178 individuos, la latencia del inicio del sueño, el sueño en la etapa 1, el sueño en la etapa 2, el sueño de ondas lentas, el REM y la eficiencia del sueño fueron todos comparables. Lo mismo ocurre con el tiempo total de sueño (3 estudios, con 130 personas) y con la latencia REM y tiempo que ha precisado para estar plenamente vigil tras el inicio del sueño (3 estudios, 121 personas). Según las medidas realizadas por actigrafía, no hubo diferencias significativas para el tiempo en la cama y el tiempo real despierto (3 estudios, 159

personas), sueño real (4 estudios, 222 personas). Sin embargo, la latencia del inicio del sueño fue mucho mayor para las personas con TDAH y la eficiencia del sueño fue moderadamente menor (4 estudios, 222 sujetos). No obstante, las evaluaciones subjetivas realizadas por personas con TDAH informaron de una dificultad moderadamente mayor para conciliar el sueño (8 estudios, con más de 1700 personas), una frecuencia moderadamente mayor de despertares nocturnos y una probabilidad moderadamente menor de estar descansado al despertar (5 estudios, con más de 1100 personas), y calidad del sueño moderadamente peor (5 estudios, con más de 800 personas) (Lugo et al., 2020).

89. En un estudio del registro nacional noruego de más de 1,2 millones de hombres y más de 1,2 millones de mujeres, los hombres con TDAH tenían un 30% más de probabilidades de ser diagnosticados de psoriasis y las mujeres más de un 50% (Hegvik et al., 2018).

90. Un estudio de cohorte de población de todo el país de Taiwán de más de 8.000 personas con TDAH y 32.000 controles emparejados exploró las asociaciones con enfermedades autoinmunes, informando que las personas con TDAH tenían más del doble de prevalencia de espondilitis anquilosante, colitis ulcerosa y enfermedad tiroidea autoinmune, y una probabilidad mayor del 50% de presentar asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica (Chen et al., 2017a).

91. Un estudio de cohorte basado en la población de más de 900.000 niños daneses reportó que la epilepsia se asoció con un riesgo 2,7 veces mayor de TDAH (Bertelsen et al., 2016). Otro estudio de cohorte basado en la población, de más de 12.000 taiwaneses, informó que la epilepsia se asoció con un riesgo 2,5 veces

mayor de TDAH. Por el contrario, un estudio de cohorte de más de 18.000 taiwaneses mostró que el TDAH se asoció con un incremento de epilepsia de cuatro veces (Chou et al., 2013).

92. Un estudio de registro de 1,9 millones de suecos reportó que las personas con epilepsia tenían tres veces y media más probabilidades de presentar TDAH. El riesgo de presentar TDAH era un 85% mayor si la madre padecía epilepsia, un 50-60% mayor si la presentaba el padre o un hermano o hermana , un 15% mayor para los primos. La genética explicó el 40% de la varianza, y los factores ambientales no compartidos explicaron otro 50% (Brikell et al., 2018).

93. Un estudio longitudinal que utilizó la base de datos de investigación del seguro de salud de Taiwán comparó a casi 18.000 adolescentes y adultos jóvenes con TDAH con más de 70.000 controles emparejados por edad y sexo. Las personas con TDAH presentaban tres veces más probabilidades de desarrollar infecciones de transmisión sexual, después de ajustar los datos demográficos, otros trastornos psiquiátricos y el tratamiento farmacológico del TDAH (Chen et al., 2018a).

94. Un estudio de cohorte del registro nacional danés realizado en 1,1 millones de personas reportó que la hospitalización por infecciones graves se asoció con una posterior duplicación de la tasa de diagnóstico de TDAH. Entre los tratados con agentes antiinfecciosos, el riesgo de un diagnóstico posterior de TDAH se redujo a la mitad (Kohler-Forsberg et al., 2019).

95. Un estudio del registro nacional danés de casi un millón de personas reportó que los niños con enfermedades autoinmunes tenían un 24% más de probabilidades de

desarrollar un TDAH. La enfermedad autoinmune materna se asoció con un incremento del 12%

de la probabilidad de presentar TDAH en su descendencia. La enfermedad autoinmune paterna

no se asoció con ningún efecto significativo (Nielsen et al., 2017).

96. Utilizando el conjunto de datos de población nacional de Taiwán, se compararon

más de 116.000 niños con TDAH con el mismo número de niños sin TDAH

seleccionados al azar. Aquellos con TDAH eran mucho más propensos a presentar anomalías importantes del ojo: casi un 90% más de probabilidades de presentar

ambliopía ("ojos vago"), un incremento del 80% en las probabilidades de presentar astigmatismo

y el doble de probabilidades de presentar heterotropía, los ojos divergen en reposo (Ho

et al., 2020). Un estudio realizado sobre la misma base de datos comparó a 6.817

jóvenes diagnosticados con ambliopía con más de 27.000 controles emparejados

por edad y sexo. Los del grupo de ambliopía presentaban 1,8 veces mayor riesgo de

desarrollar un TDAH (Su et al., 2019).

97. En un estudio de más de 2,5 millones de jóvenes alemanes, las personas con TDAH

tenían nueve veces más probabilidades de presentar trastornos metabólicos, cinco

veces más probabilidades de desarrollar neumonía viral, cuatro veces más

probabilidades de presentar trastornos de los glóbulos blancos, tres veces más

probabilidades de presentar insuficiencia renal, presión arterial alta o ser obeso, dos

veces y media más probabilidades de presentar diabetes tipo 2 o migrañas, dos veces

más probabilidades de presentar asma o dermatitis atópica y un 50% más de

probabilidades de presentar glaucoma (Akmatov et al., 2019). Un estudio poblacional

brasileño que incluyó a 5.671 niños reportó que los que tenían migraña eran cuatro veces más propensos a presentar TDAH (Arruda et al., 2020).

98. Un estudio de más de 59.000 niños diagnosticados con TDAH y más de 52.000 niños sanos en Taiwán informó que los del grupo de TDAH tenían el doble de probabilidades de desarrollar una disfunción testicular (Wang et al., 2019).

99. Un estudio nacional de cohorte de población que utilizó los registros nacionales de Suecia comparó a más de 19.000 niños con un diagnóstico de enfermedad celíaca verificada por biopsia con más de 95.000 niños controles emparejados. Reportó un aumento posterior del 29% en el riesgo de TDAH en los pacientes celíacos, elevándose al 39% cuando se restringe a los diagnósticos de TDAH en adultos. Sin embargo, al comparar 13.000 niños diagnosticados con enfermedad celíaca con sus 18.000 hermanos no celíacos, los incrementos se fueron no significativos, lo que sugiere que los incrementos se debieron principalmente a factores de confusión (Lebwohl et al., 2020).

100. Un estudio nacional sueco que utilizó registros nacionales examinó las historias clínicas de todos los individuos de 18 a 64 años que residían en Suecia durante 2013 e identificó a 41.840 que utilizaron al menos una receta de fármacos para el TDAH. Los adultos jóvenes con TDAH tenían cuatro veces más probabilidades de presentar otras coprescripciones somáticas y quince veces más probabilidades de presentar coprescripciones psicotrópicas que los controles de desarrollo normal. Para los adultos de mediana edad (30-49) las probabilidades fueron de seis y 21 veces mayores, respectivamente, y para los adultos mayores,

siete y 18 veces mayores. Los medicamentos respiratorios (principalmente para las reacciones alérgicas y el asma) fueron los más propensos a ser dispensados con fines somáticos, seguidos de los medicamentos para el tracto alimentario y el metabolismo (con mayor frecuencia los inhibidores de la bomba de protones indicados para las úlceras gástricas/duodenales y la enfermedad por reflujo gastroesofágico), seguido de los medicamentos para el sistema cardiovascular (principalmente para la hipertensión y las arritmias) (Zhang et al., 2020a).

¿Cuál es el impacto del TDAH en los pacientes y en las familias?

El TDAH es un trastorno que se asocia a una grave angustia y/o impedimentos en la vida diaria. Aunque, como se documenta a continuación, se han asociado muchos resultados adversos graves con el TDAH, el paciente típico no experimenta todos, o incluso la mayoría, de estos problemas. Muchos pacientes llevan una vida agradable y productiva, especialmente si reciben tratamiento.

Calidad de vida

101. Un metaanálisis de siete estudios con más de 5.000 jóvenes y sus padres informó de significativos deterioros en la calidad de vida de los jóvenes con TDAH en comparación con sus compañeros de desarrollo típico, independientemente de si fueron evaluados por los propios jóvenes o por sus padres. El funcionamiento físico sólo estaba moderadamente deteriorado, pero el funcionamiento emocional y el funcionamiento social estaban muy deteriorados, así como el funcionamiento escolar. A medida que los jóvenes con TDAH crecían, su calidad

de vida, en comparación con la de sus compañeros de desarrollo típico,

empeoraba en los ámbitos físico, emocional y escolar. (Lee et al., 2016).

102. Un metaanálisis de 17 estudios que abarcaban 647 familias (más de 2300 individuos) evaluó la calidad de vida de los padres cuyos hijos tenían TDAH en relación con los padres con hijos de desarrollo típico. Los padres de los primeros informaron de un déficit moderado en la calidad de vida en relación con los padres de los segundos (Dey et al., 2019).

Deterioro emocional y social

103. Un estudio con más de 8.600 jóvenes de la Encuesta Nacional de Salud de los EE.UU. reportó que los que presentaban TDAH eran seis veces más propensos a sufrir un alto nivel de problemas emocionales, de conducta y con los compañeros, y nueve veces más propensos a manifestar un alto nivel de deterioro, incluyendo la interferencia con la vida familiar, las amistades, el aprendizaje en el aula y las actividades de ocio (Strine et al., 2006).

104. Un metaanálisis de 22 estudios con más de 21.000 individuos reportó que los jóvenes con TDAH estaban fuertemente deteriorados en la capacidad de modular su reactividad a eventos novedosos o estresantes (Graziano y García, 2016). Otro metaanálisis, combinando doce estudios con más de 1.900 sujetos, reportó que los adultos con TDAH tenían niveles muy elevados de desregulación emocional en comparación con los controles de desarrollo normal (Beheshti et al., 2020).

105. Un metaanálisis reportó que los niños con TDAH tenían de medianas a grandes deficiencias

en la socialización con sus pares, tanto en la medición de rechazo/amabilidad, popularidad como amistades (61 estudios, con más de 24.000 niños). También presentaban deficiencias moderadas en las habilidades sociales como compartir, cooperar, respetar turnos y reciprocidad (68 estudios, con más de 148.000 niños), y en el procesado de información social tales como: reconocimiento de señales sociales, la identificación de problemas, la generación de soluciones y la evitación de sesgos (23 estudios, con más de 3.750 niños) (Ros y Graziano, 2018).

106. Un estudio con más de 53.000 niños estadounidenses de la Encuesta Nacional de Salud Infantil reportó que aquellos sujetos con TDAH tenían 2,4 veces más probabilidades de participar en el acoso escolar (Montes y Halterman, 2007). Un estudio más reciente de unos 64.000 niños utilizando la misma base de datos confirmó este hallazgo, informando que aquellos niños con TDAH eran 2,8 veces más propensos a participar en el acoso (Benedict et al., 2015).

Lesiones accidentales

107. Un estudio nacional de cohorte con más de 50.000 jóvenes con TDAH y un número igual de controles emparejados por edad, sexo y comorbilidad, extraídos de la Base de Datos de Investigación del Seguro Nacional de Salud de Taiwán, informó que presentar TDAH se asociaba con una probabilidad incrementada en más de tres cuartas partes de sufrir lesiones por quemaduras. Para los menores de seis años, el riesgo se duplicaba. En el caso de los jóvenes de entre seis y diecisiete años, el aumento del riesgo era de un 70%. No hubo diferencias significativas

- entre niños y niñas (Yeh et al., 2020).
108. Un metaanálisis de 32 estudios que abarcan más de cuatro millones de personas reportó que aquellos con TDAH tenían entre un 40 y un 50% más de riesgo de sufrir lesiones físicas accidentales (Ruiz-Goikoetxea et al., 2018a).
109. Un estudio de los registros nacionales suecos realizó un seguimiento de 17.408 individuos con TDAH entre 2006 y 2009 reportó que los pacientes con TDAH tenían un riesgo casi un 50% mayor de sufrir accidentes de transporte graves (Chang et al., 2014b).
110. Un estudio estadounidense con más de 8.000 atletas de secundaria y universitarios (predominantemente jugadores de fútbol masculino) reportó que aquellos con TDAH tenían tres veces más probabilidades de haber presentado tres o más commociones cerebrales (Nelson et al., 2016).
111. Un metaanálisis de 16 estudios que abarcaban a más de 175.000 personas estimó que, controlando el kilometraje conducido, aquellos sujetos con TDAH tenían un 23% más de probabilidades de verse involucrados en accidentes de tráfico (Vaa, 2014).
112. Un estudio retrospectivo de cohorte con más de 18.000 conductores de Nueva Jersey descubrió que el riesgo de colisión de los sujetos que tenían TDAH era un tercio mayor que el de los que no lo tenían (Curry et al., 2017).
113. Un metaanálisis de cinco estudios, que comprenden a más de tres mil pacientes con lesión cerebral traumática menor con más de nueve mil controles

reportó que aquellos con lesión cerebral traumática menor tenían el doble de probabilidades de presentar

TDAH comparado con aquellos sin lesión cerebral traumática menor (Adeyemo et al., 2014).

Muerte prematura y suicidio

114. Un estudio danés con casi dos millones de personas descubrió que el TDAH está asociado con un pequeño riesgo de muerte prematura, sobre todo debido a accidentes. Cuando el TDAH iba acompañado de otro trastorno psiquiátrico y de consumo de sustancias, las posibilidades de muerte prematura aumentaban (Dalsgaard et al., 2015b).
115. Un estudio de cohorte con más de 2,2 millones de taiwaneses no reportó un mayor riesgo de muerte por causas naturales asociado al TDAH. Sin embargo, las personas con TDAH tenían el doble de tasa de suicidio, el doble de tasa de muerte por homicidio y un 30% más de tasa de muerte por lesiones no intencionadas (Chen et al., 2019c).
116. Utilizando registros nacionales de Dinamarca, un estudio de cohorte de 2,9 millones de personas informó de una tasa cuatro veces mayor de intentos de suicidio y muertes en pacientes con TDAH. El riesgo era de más de diez veces en aquellos sujetos con TDAH más otro diagnóstico psiquiátrico (Fitzgerald et al., 2019).
117. Un metaanálisis reportó que las personas con TDAH intentaron suicidarse el doble que las personas con un desarrollo típico (seis estudios, con más de 65.000 personas), triplicando la tasa de ideación suicida

(23 estudios, más de 70.000 personas), e incrementando en más de seis veces la tasa de suicidio

consumado (cuatro estudios, más de 130.000 personas) (Septier et al., 2019)

118. Un estudio taiwanés realizado en más de 20.000 adolescentes y adultos jóvenes con

TDAH y más de 61.000 personas sin TDAH emparejadas por edad y sexo

reportó que aquellos sujetos con TDAH tenían casi cuatro veces más probabilidades

de intentar suicidarse, y más de seis veces de repetir los

intentos de suicidio. El tratamiento con metilfenidato o atomoxetina no

aumentó el riesgo de intentos de suicidio o de repetición de los mismos. El

tratamiento a largo plazo con metilfenidato se asoció con un menor riesgo de

intentos de suicidio repetidos entre los hombres (Huang et al., 2018).

119. En un estudio prospectivo de cohorte con más de 2,6 millones de suecos, los

adultos con TDAH presentaron un ligero incremento de muerte prematura,

sobre todo por accidentes y suicidio. No hubo una asociación significativa para

los niños con TDAH (Sun et al., 2019b).

Crimen y delincuencia

120. Un estudio realizado en población danesa que utilizó registros a nivel nacional

reportó que, en comparación con otros jóvenes, los diagnosticados con TDAH

presentaban más del doble de probabilidades de ser condenados por delitos penales

y presentaban tres veces más probabilidades de ser encarcelados. Tras ajustar por

otros factores de riesgo, aquellos con TDAH tenían un 60% más de

probabilidades de haber sido condenados por un delito, y un 70% más de probabilidades de haber sido encarcelados (Mohr-Jensen et al., 2019).

121. Un metaanálisis que comprendía 21 estudios y más de 19.500 reclusos en prisión reportó, basándose en los diagnósticos de las entrevistas, que la prevalencia del TDAH en las prisiones era del 20,5%, sin que se observaran diferencias entre hombres y mujeres o adolescentes y adultos (Young et al., 2015). Otro metaanálisis reportó que la prevalencia de TDAH entre los adolescentes en detención juvenil era un poco más del 17%, tanto para los hombres (24 estudios, con más de 24.000 individuos) como para las mujeres (13 estudios, con más de 3.900 individuos), lo que es mucho más alto que la prevalencia en la población (Beaudry et al., 2020).
122. Un estudio en el que se utilizó una muestra estadounidense representativa a nivel nacional con más de 5.000 adultos reportó que aquellos con TDAH presentaban más del doble de probabilidades de ser autores de violencia física durante el noviazgo, y un 65% más de probabilidades de ser víctimas de esta violencia (McCauley et al., 2015).
123. En un estudio nacional con más de 21.000 adolescentes y adultos jóvenes islandeses, el 14% declaró haber sido interrogado en una comisaría. De ellos, el 15% declaró haber realizado una declaración falsa. Aquellos con TDAH presentaban el doble de probabilidades de realizar una declaración falsa (Gudjonsson et al., 2016).
124. Un estudio realizado mediante los registros nacionales daneses revisó los delitos

violentos contra jóvenes de 7 a 18 años, entre un total de 678.000 individuos.

Los niños con TDAH presentaban 2,7 veces más probabilidades de ser víctimas de

delitos violentos que sus compañeros de desarrollo típico, después de ajustar los factores de riesgo de confusión (Christoffersen, 2019).

Bajo rendimiento educativo

125. Un estudio de una muestra estadounidense de casi 30.000 adultos observó que aquellos adultos con TDAH presentaban el doble de probabilidades de no haberse

graduado en la escuela secundaria en los plazos ordinarios, después de ajustar por otros

trastornos psiquiátricos (Breslau et al., 2011).

126. Un estudio nacional de cohorte con más de 750.000 escolares escoceses que utilizó registros nacionales vinculados identificó a aquellos a los que se les había recetado medicamentos para el TDAH. Incluso mientras realizaban tratamiento farmacológico, estos niños presentaban un bajo rendimiento educativo que triplicaba la tasa de sus compañeros, asociaban más

del doble de probabilidades de abandonar la escuela antes de los 16 años, ocho veces más probabilidades de presentar un registro de necesidades educativas especiales, un 50% más de probabilidades de sufrir lesiones y un 40%

más de probabilidades de encontrarse desempleados. Estos resultados se ajustaron

por factores de confusión socioeconómicos y otras condiciones psiquiátricas (Fleming et al., 2017).

127. Un metaanálisis de diez estudios y 830 jóvenes reportó que el TDAH estaba fuertemente asociado con un peor rendimiento en las medidas de lenguaje

general, expresivo, receptivo y pragmático (Korrel et al., 2017).

Trastornos por uso de sustancias

128. Un metaanálisis de doce estudios que abarcaban a más de 5.400 personas reportó que quienes padecían TDAH presentaban casi tres veces más probabilidades de ser dependientes de la nicotina. Combinando once estudios con casi 2.400 individuos, los que presentaban TDAH eran un 50% más propensos a desarrollar un trastorno por consumo de drogas o alcohol que los que no presentaban TDAH (Lee et al., 2011).
129. Un metaanálisis reportó que el TDAH se asociaba con una probabilidad más de dos veces mayor de desarrollar un trastorno por consumo de alcohol (13 estudios, más de 20.000 individuos) y de trastornos relacionados con la nicotina (14 estudios, más de 1.800 individuos) (Groenman et al., 2017).
130. Un estudio sueco de más de medio millón de personas reportó una asociación de más del triple entre la presencia de TDAH y el desarrollo posterior de trastornos por consumo de drogas, tras ajustar por sexo y educación de los padres (Sundquist et al., 2015).

Otros

131. Estudios con 2,7 millones de niñas de Dinamarca (Ostergaard et al., 2017), 380.000 de Suecia (Skoglund et al., 2019) y 7.500 de Taiwán (Hua et al., 2020) reportaron que las que presentaban TDAH asociaban más probabilidades de tener embarazos en la adolescencia comparado con aquellas sin TDAH.

En consonancia con estos

resultados, grandes estudios muestrales realizados en Suecia (Chang et al., 2014a), Finlandia (Chudal et al., 2015) y un consorcio de ocho países europeos (Pohlabeln et al., 2017) reportaron cada uno de ellos que el TDAH era más probable entre los hijos de madres adolescentes que entre los hijos de madres adultas.

132. Un estudio con más de 36.000 personas de EE.UU. informó de que el TDAH aumentaba el riesgo de presentar problemas relacionados con el juego, de realizar un mayor gasto de dinero, de conducción imprudente y un mayor abandono del puesto de trabajo (Bernardi et al., 2012).
133. Un estudio a nivel nacional que utilizó la base de datos de investigación del seguro médico nacional de Taiwán comparó a 675 adultos con TDAH con 2.025 sin TDAH, emparejados por edad y sexo. Tras ajustar por otros trastornos psiquiátricos, nivel de urbanización del lugar de residencia e ingresos mensuales, los que presentaban TDAH asociaban 3,4 veces más riesgo de desarrollar demencia (Tzeng et al., 2019).
134. Un metaanálisis de nueve estudios que abarcan casi un millón y medio de personas reportó que el TDAH se asocia con un riesgo tres veces mayor de intoxicación en los niños (Ruiz-Goikoetxea et al., 2018b). En un estudio de Taiwán en el que se compararon 3.685 niños con TDAH con 36.000 controles, los que presentaban TDAH presentaban un riesgo cuatro veces mayor de autoenvenenamiento deliberado (Chou et al., 2014).
135. Un estudio longitudinal de unos 15.000 adolescentes estadounidenses informó

que aquellos con TDAH presentaban una reducción del 12% de la tasa de empleo y del

34% de los ingresos en relación con los hermanos sin TDAH (Fletcher, 2014).

136. Utilizando registros daneses, un estudio nacional con más de 675.000 jóvenes de entre 7 y 18 años reportó que los jóvenes con TDAH presentaban 3,7 veces más

probabilidades de ser denunciados como víctimas de delitos sexuales que los

controles de desarrollo normal. Después de ajustar las covariables, tales como

la violencia de los padres, la presencia de enfermedades mentales que requirieron de hospitalización en los padres , conductas suicidas o de abuso de alcohol en los padres,

el desempleo de larga duración de los padres, la separación de la familia y el hecho de que el niño esté bajo acogida pública fuera de la estructura familiar, los

jóvenes con TDAH seguían teniendo casi el doble de probabilidades de ser denunciados como víctimas de delitos sexuales (Christoffersen, 2020).

¿Cuál es la carga económica del TDAH?

Dados los muchos disfunciones adversas asociadas al TDAH, no sorprenderá a los lectores que estas disfunciones tengan un coste económico sustancial para los pacientes, las familias y la sociedad.

137. Una revisión sistemática de siete estudios europeos con cientos de miles de individuos estimó los costes totales relacionados con el TDAH en los Países Bajos entre 9.860 y 14.483 euros por paciente y año, con unos costes nacionales anuales de más de mil millones de euros (Le et al., 2014).

139. Una revisión sistemática de 19 estudios realizados en Estados Unidos con

cientos de miles de personas reportó que el TDAH se asociaba a unos costes anuales nacionales globales de entre 143 y 266.000 millones de dólares, principalmente asociados a los adultos (entre 105 y 194.000 millones de dólares). Los costes soportados por los familiares de las personas con TDAH oscilaban entre 33 y 43 mil millones de dólares (Doshi et al., 2012).

140. Un estudio con más de 7.000 trabajadores de diez naciones reportó que los sujetos con TDAH presentaban una media de 22 días anuales de pérdida de trabajo en comparación con los que no presentaban TDAH (de Graaf et al., 2008).
141. Un estudio de la base de datos nacional estadounidense de la lista de empresas Fortune 100 con más de 100.000 beneficiarios comparó los costes sanitarios de los jóvenes con TDAH con los de los controles emparejados sin TDAH. El coste medio anual por miembro de la familia fue de 2.728 dólares para los familiares de los pacientes con TDAH, casi el doble de los 1.440 dólares de los familiares de los controles emparejados (Swensen et al., 2003).
142. Los registros del seguro médico alemán, incluyendo más de 25.000 pacientes con TDAH, indican que los pacientes con TDAH suponen un sobrecoste aproximado de 1.500 euros más al año que los que no tienen TDAH. Los principales factores de coste fueron la atención hospitalaria, psiquiátrica y psicológica. Los trastornos del estado de ánimo, la ansiedad, el consumo de tóxicos y la obesidad eran significativamente más frecuentes en los pacientes con TDAH. Los costes adicionales derivados de estas afecciones

sumaron hasta 2.800 euros por paciente (Libutzki et al., 2019).

143. Utilizando los datos de reclamaciones del Servicio Nacional de Seguros de Salud para la población de 19 años o menos en Corea del Sur (69.353 diagnosticados con TDAH), la carga económica anual total debida al TDAH se estimó en 47,55 millones de dólares (Hong et al., 2020).
144. Utilizando los registros nacionales daneses, se identificaron más de 5.000 adultos con un diagnóstico de TDAH en la edad adulta que no habían recibido un diagnóstico en la infancia. Excluyendo los casos con datos perdidos, otros diagnósticos psiquiátricos y los casos sin un hermano del mismo sexo libre de cualquier diagnóstico psiquiátrico, se formó una cohorte final compuesta por 460 pares de hermanos. De media, los adultos con TDAH presentaban una carga económica anual de algo más de 20.000 euros en comparación con sus hermanos de desarrollo normal (Daley et al., 2019).
145. Un estudio nacional de cohorte con más de 445.000 personas de los registros nacionales suecos comparó los costes sanitarios de tres grupos: aquellos con TDAH en la infancia que persistió en la edad adulta, aquellos cuyo TDAH remitió en la edad adulta y aquellos que nunca tuvieron TDAH. Los que nunca tuvieron TDAH tuvieron unos costes sanitarios anuales medios de 304 euros. En los que remitía, presentaban el doble de costes, y los que presentaban un TDAH persistente tuvieron más del triple de costes (Du Rietz et al., 2020).
146. Un estudio nacional poblacional con más de 83.000 personas con TDAH y 334.446 controles sin TDAH emparejados por edad y sexo utilizó los registros

nacionales daneses para calcular el coste socioeconómico neto del TDAH. Reportó que, relación con los controles, y sumando los costes sanitarios directos netos y las pérdidas netas por menores ingresos y empleo, el coste medio anual por individuo con TDAH ascendió a algo más de 16.000 euros. Si se incluyen las transferencias sociales adicionales, el total ascendía a algo más de 23.000 euros. Para las parejas de las personas con TDAH, el coste medio anual adicional por individuo fue de casi 5.500 euros. Con las transferencias sociales adicionales, el total se elevó a 8.000 euros (Jennum et al., 2020).

147. Utilizando una base de datos que hace un seguimiento de más de sesenta programas de seguro médico de ámbito nacional en Alemania, un estudio de cinco millones de registros de miembros identificó a 2.380 individuos diagnosticados por primera vez con TDAH cuando eran adultos. Sus costes sanitarios directos en el año siguiente al diagnóstico ascendieron a una media de 4.000 euros. A pesar de que las directrices alemanas recomiendan explícitamente el tratamiento farmacológico para el TDAH, sólo le fue prescrito a un tercio, que se redujo a una octava parte cuatro años después. Dos tercios recibieron psicoterapia. Los autores concluyeron que "las recomendaciones de las directrices todavía no se aplican de forma exhaustiva en la atención rutinaria diaria" (Libutzki et al., 2020).

¿Qué medicamentos son seguros y eficaces para tratar el TDAH?

Según lo determinado por las agencias reguladoras gubernamentales de todo el mundo, varios medicamentos son seguros y eficaces para tratar los síntomas del TDAH.

Esta eficacia y seguridad ha sido demostrada por los ensayos clínicos controlados aleatorizados que suelen

estudiar a los pacientes durante varias semanas. Estos fármacos, que son tan eficaces, o más eficaces, que muchos medicamentos utilizados para trastornos no psiquiátricos (Leucht et al., 2012), se clasifican en: estimulantes (metilfenidato y anfetamina) o no estimulantes (atomoxetina, guanfacina de liberación prolongada y clonidina de liberación prolongada).

Efectos de la medicación sobre los síntomas: Resultados de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados

148. Los protocolos para el uso de fármacos para el TDAH están bien descritos en directrices detalladas establecidas por asociaciones profesionales de atención médica (Alliance, 2011; Banaschewski T, 2018; Bolea-Alamanac et al., 2014; Crunelle et al, 2018; Flisher, 2013; Graham et al., 2011; Kooij et al., 2019; National Collaborating Center for Mental Health , 2018; National Institute for Health Care and Excellence, 2018; Pliszka, 2007; Schoeman y Liebenberg, 2017; Seixas et al., 2012; Taylor et al., 2004; Wolraich et al., 2011).
149. Una red de metaanálisis reportó que los estimulantes son muy efectivos para reducir los síntomas del TDAH. En comparación con el placebo, según la valoración de los médicos, las anfetaminas se asociaron con grandes mejoras en todos los grupos de edad (jóvenes: 6 estudios con 2179 sujetos, adultos: 5 estudios con 1521 sujetos), metilfenidato con grandes mejoras en jóvenes (9 estudios, 2677 individuos) y moderadas en los de adultos (11 estudios, con

2909 sujetos). La guanfacina de liberación prolongada (7 estudios, con 1930 sujetos) produjo mejoras moderadas en los niños. La atomoxetina produjo mejoras moderadas en todos los grupos de edad (jóvenes 21 estudios con 3812 sujetos, adultos 11 estudios con 3377 individuos). Considerando los efectos secundarios, los medicamentos con la mejor relación beneficio-riesgo fueron el metilfenidato para niños y adolescentes y las anfetaminas para adultos (Cortese et al., 2018a).

150. Un metaanálisis de 18 estudios con más de 2.000 adultos con TDAH reportó que tres derivados de la anfetamina (dextroanfetamina, lisdexanfetamina y sales mixtas de anfetamina) se asocian con reducciones moderadas de los síntomas del TDAH (Castells et al., 2011). Otro metaanálisis, que combinó cuatro estudios con 216 jóvenes, reportó que las sales mixtas de anfetaminas son ligeramente más efectivas para reducir los síntomas del TDAH que el metilfenidato (Faraone et al., 2002).

151. Un metaanálisis de 19 ensayos de grupos paralelos con más de 1.600 sujetos, reportó que el metilfenidato produjo mejoras de moderadas a grandes en los síntomas del TDAH calificados por el profesor, el comportamiento calificado por el profesor y la calidad de vida calificada por los padres. No se reportó evidencia de eventos adversos graves, y solo un riesgo ligeramente elevado de efectos secundarios no graves (Storebø et al., 2015).

152. Un metaanálisis reportó que el desmetilfenidato redujo considerablemente los síntomas del TDAH en los jóvenes en comparación con el placebo (siete estudios, con casi 1.500 individuos), con una tasa de respuesta

clínica tres veces mayor (cuatro estudios, con más de 600 sujetos) (Maneeton et al., 2015). Otro

metaanálisis, que comprendía seis ensayos controlados aleatorios (ECAs) con 253 individuos, reportó que el metilfenidato redujo de forma significativa los síntomas del TDAH en adultos. Dosis más altas se asociaban a una mejoría (Faraone et al., 2004).

153. Un metaanálisis de siete estudios con más de 1.600 sujetos reportó que la atomoxetina redujo moderadamente los síntomas del TDAH. (Cheng et al., 2007).
154. Un metaanálisis reportó que el metilfenidato (13 estudios, con más de 2.200 adultos) y la lisdexanfetamina (cinco estudios, con más de 2.300 adultos) produjeron de pequeñas a moderadas reducciones en los síntomas de desregulación emocional; para la atomoxetina (tres estudios, con 237 adultos) las reducciones fueron pequeñas (Lenzi et al., 2018). Otro metaanálisis que incluía nueve estudios con más de 1300 jóvenes señaló que la atomoxetina se asociaba con pequeñas reducciones en los síntomas emocionales (Schwartz y Correll, 2014).
155. Un metaanálisis informó de una mejoría moderada a intensa de los síntomas del TDAH con metilfenidato en pacientes con TDAH que asocian un funcionamiento intelectual límite o discapacidad intelectual (8 estudios, 423 niños). (Sun et al., 2019a).
156. Un metaanálisis de 23 estudios con más de 2.900 niños con TDAH reportó que los fármacos estimulantes redujeron la ansiedad en un 14% en relación

con el placebo (Coughlin et al., 2015).

157. Un metaanálisis de nueve estudios con más de 1.300 sujetos reportó que los estimulantes eran muy eficaces para reducir la agresión, el comportamiento opositor y los problemas de conducta en los jóvenes con TDAH (con y sin trastorno negativista desafiante) y trastorno de conducta, según la evaluación de los profesores y moderadamente eficaz según la valoración de los padres (Pringsheim et al., 2015).

Efectos de los medicamentos sobre las deficiencias asociadas con el TDAH: resultados de estudios naturalísticos

158. Un estudio del registro sueco con más de 650.000 estudiantes reportó que el tratamiento con medicamentos para el TDAH durante tres meses resultó en un aumento de más de nueve puntos en la suma de calificaciones (en una escala de 0 a 320); el tratamiento se asoció con un aumento en la probabilidad de completar la escuela secundaria superior hasta en dos tercios (Jangmo et al., 2019).
159. Un estudio del registro nacional sueco con de más de 61.000 jóvenes con TDAH reportó que sus puntuaciones en los exámenes fueron más altas durante los períodos en los que tomaban medicación frente a los períodos sin medicación (Lu et al., 2017). Un estudio danés en más de medio millón de niños (con más de 6400 con TDAH) reportó que la interrupción del tratamiento para el TDAH se asoció con una pequeña pero significativa disminución de los promedios de calificaciones (Keilow et al., 2018). Un metaanálisis de nueve ECAs que comprendían 1.463 pacientes reportó que la interrupción de la

medicación condujo a un empeoramiento de la calidad de vida de los niños y adolescentes, pero no de los adultos. (Tsujii et al., 2020).

160. Un estudio sueco de cohorte con más de 25.000 pacientes con TDAH reportó una reducción de un tercio de la conducta delictiva en los varones que realizaban tratamiento farmacológico para el TDAH, y una reducción del 40% en las mujeres (Lichtenstein et al., 2012). Un estudio del registro nacional danés con más de 4200 individuos con TDAH en la infancia reportó que las tasas de criminalidad en la edad adulta eran entre un 30 y un 40% más bajas en los períodos en los que se tomaba el tratamiento farmacológico del TDAH (Mohr-Jensen et al., 2019).
161. Un estudio de cohorte danés de más de 700.000 personas, incluyendo 4.557 con TDAH, reportó que entre los adolescentes con TDAH, el tratamiento con estimulantes se asoció con una disminución de la tasa de lesiones (30% para los niños de diez años y 40% para los de doce años) (Dalsgaard et al., 2015a).
162. Utilizando los registros nacionales suecos, un estudio siguió a 9.421 jóvenes con TDAH y a 2.986 jóvenes con TDAH y otros diagnósticos psiquiátricos entre 2006 y 2013. Se compararon los períodos en los que realizaban tratamiento farmacológico del TDAH con los períodos en los que no lo tomaban. Durante los períodos en los que realizaban tratamiento farmacológico, ambos grupos tuvieron una reducción superior al 10% de las lesiones no intencionadas, y una reducción superior al 70% de las lesiones traumáticas cerebrales (Ghirardi et al., 2020).
163. Un estudio taiwanés de más de 124.000 jóvenes con TDAH reportó que el tratamiento con metilfenidato disminuyó el riesgo de lesiones cerebrales

traumáticas, después de ajustar los factores de confusión (Liao et al., 2018).

164. Un estudio a nivel nacional comparó a 7.200 jóvenes taiwaneses con TDAH con 36.000 niños sin TDAH. Tras ajustar por edad, sexo, grado de urbanización y región geográfica, los niños con TDAH presentaban casi un incremento del 40%, y las niñas del 60%, de probabilidad de sufrir fracturas óseas (Guo et al., 2016). Otro estudio realizado en Taiwán identificó a más de 6.200 jóvenes recién diagnosticados de TDAH y evaluó el efecto del tratamiento con metilfenidato. El riesgo de fracturas óseas fue un 20% menor en aquellos que llevaban más de medio año de tratamiento con metilfenidato (Chen et al., 2017b).
165. Una base de datos de registros médicos electrónicos basada en la población de Hong Kong identificó a más de 17.000 individuos de entre 6 y 19 años a los que se les había prescrito metilfenidato. De ellos, casi 5.000 tuvieron por lo menos un ingreso en urgencias relacionado con un traumatismo. Los investigadores hallaron una reducción del 9% de estos ingresos durante los períodos en los que el individuo estaba realizando toma de metilfenidato en comparación con los períodos sin prescripción activa (Man et al., 2015).
166. Un metaanálisis de cinco estudios de más de 13.000 individuos reportó que los fármacos para el TDAH (principalmente estimulantes) se asociaron con una reducción mayor del 10% de las lesiones accidentales (Ruiz-Goikoetxea et al., 2018a).
167. Utilizando los registros nacionales suecos, un estudio de más de 17.000

personas con TDAH reportó que la medicación para el TDAH se asoció con una reducción mayor del 50% del riesgo de accidentes de tráfico graves en hombres, pero no en mujeres. Más del 40% de los accidentes protagonizados por pacientes varones se habrían evitado si hubieran recibido tratamiento durante este periodo (Chang et al., 2014b). Un estudio de cohorte nacional de EE.UU. de 2,3 millones de personas con TDAH estudió las visitas a urgencias por accidentes de tráfico durante diez años. Los varones con TDAH presentaron un riesgo 38% menor de sufrir accidentes en los meses en los que recibían tratamiento farmacológico para el TDAH en comparación con los meses en los que no recibían tratamiento farmacológico. En el caso de las mujeres el riesgo disminuía un 42% en los meses en los que recibían medicación para el TDAH. Alrededor de una quinta parte de los accidentes se podrían haber evitado si se hubiera realizado el tratamiento farmacológico (Chang et al., 2017).

168. Un estudio longitudinal realizado a partir de la base de datos de investigación del seguro médico de Taiwán comparó a casi 18.000 adolescentes y adultos jóvenes con TDAH con más de 70.000 controles emparejados por edad y sexo. El uso a corto plazo de fármacos para el TDAH se asoció con una reducción del 30 % de las infecciones de transmisión sexual, y su uso a largo plazo con una reducción del 40 %, si bien estas reducciones solo se identificaron en los varones (Chen et al., 2018a).

169. Un estudio de cohorte longitudinal que utilizó los registros nacionales suecos reportó que, entre más de 38.000 individuos con TDAH, la medicación para el TDAH se asoció con una reducción del riesgo de depresión a tres años después superior al 40 %. El riesgo disminuía conforme mayor era la duración del tratamiento farmacológico del TDAH. La depresión se manifestó un 20% menos cuando los pacientes recibían medicación para el TDAH en comparación con los períodos en los que no la recibían (Chang et al., 2016).
170. Un estudio sueco realizado en una población de 38.000 personas con TDAH reportó una disminución del 20% de los eventos relacionados con la conducta suicida en aquellos pacientes que se encontraban realizando tratamiento con fármacos estimulantes, cuando se comparaba los períodos en los que realizaban el tratamiento con aquellos en los que no lo tomaban. Este beneficio no se reportó para los fármacos no estimulantes (Chen et al., 2014).
171. Un estudio taiwanés identificó a 85.000 jóvenes con TDAH utilizando datos del Seguro Nacional de Salud. Se examinó si el uso de metilfenidato se relacionaba con los intentos de suicidio. Después de ajustar las variables relevantes, reportó un 60% menor riesgo de suicidio en aquellos que realizaron tratamiento con metilfenidato de 3 meses a medio año, y una reducción del 70% entre los que realizaron tratamiento con metilfenidato durante más de medio año (Liang et al., 2018b).
172. Un estudio realizado a partir de los registros nacionales suecos investigó la asociación entre la prescripción de fármacos estimulantes para el TDAH en 2006 y el abuso de sustancias durante 2009 en las 38.753 personas nacidas entre 1960 y 1998 y diagnosticadas con TDAH. Tras controlar las variables

relevantes, se reportó una reducción superior al 30% en los indicadores de abuso de tóxicos entre aquellos a los que se les prescribieron fármacos estimulantes. Cuanto mayor era la duración del tratamiento farmacológico, menor era la tasa de abuso de drogas (Chang et al., 2014c). Un metaanálisis de 14 estudios con más de 2.300 individuos reportó que las personas con TDAH presentaban aproximadamente la mitad de probabilidades de fumar tabaco cuando eran tratadas regularmente con fármacos estimulantes (Schoenfelder et al., 2014). Un metaanálisis reportó que los fármacos estimulantes no aumentaban el riesgo de abuso o dependencia del alcohol (11 estudios, con más de 1.300 sujetos), de nicotina (6 estudios, con 884 sujetos), de cocaína (7 estudios, con 950 individuos) o de cannabis (9 estudios, con más de 1.100 individuos) (Humphreys et al., 2013).

173. Un estudio realizado a nivel nacional con más de 7.500 adolescentes taiwaneses con TDAH

y más de 30.000 controles emparejados reportó que el uso a largo plazo del tratamiento fármacos del TDAH se asoció con una disminución del 30% del riesgo de embarazo durante la adolescencia (Hua et al., 2020).

174. Una cohorte poblacional obtenida de la base de datos de investigación del seguro médico nacional de Taiwán identificó a más de 68.000 niños y adolescentes con un diagnóstico de TDAH a los que se les había prescrito metilfenidato, y los comparó con un número idéntico de controles emparejados por edad, sexo y año del primer diagnóstico de

TDAH. Tras controlar los posibles factores de confusión, se observó que los individuos con

TDAH a los que se les prescribió metilfenidato tuvieron una mortalidad por cualquier causa reducida en un 20% comparado con los individuos con TDAH a los que no se les

no se les prescribió metilfenidato. El inicio tardío del tratamiento con metilfenidato se asoció

con una mortalidad ligeramente superior (5%). El uso de metilfenidato a largo

plazo se asoció con una tasa de mortalidad por todas las causas reducida en una sexta parte . Los autores advierten, sin embargo, que "la falta de información en la

base de datos impidió el control de otros posibles factores de confusión,

tales como los antecedentes familiares, los factores de estrés psicosocial, el

efecto de la terapia conductual o la gravedad de las comorbilidades", por lo que

no se puede excluir un factor de confusión no medido (Chen et al., 2020a).

175. Una cohorte obtenida de la base de datos de

investigación del seguro de salud nacional de Taiwán identificó a más de 90.000

individuos menores de 18 años con un diagnóstico de TDAH, y comparó el

riesgo de lesiones por quemaduras entre los que no tomaban metilfenidato, los

que tomaron metilfenidato durante menos de 90 días y los que tomaron

metilfenidato durante más de 90 días. Los datos señalan que el 50% de las lesiones por quemaduras podría haberse evitado

realizando tratamiento con metilfenidato. En comparación con los pacientes que no tomaban

metilfenidato, los que lo tomaban durante menos de 90 días presentaban un 30%

menor riesgo de lesiones por quemaduras, y los que lo tomaron durante 90

días o más, mostraban una reducción del riesgo de quemaduras del 57%, tras ajustar los

factores de confusión (Chen et al., 2020b).

Efectos de los fármacos para el TDAH en el cerebro

176. Un metaanálisis sobre el tratamiento con metilfenidato para el TDAH reportó mejoras moderadas en la inhibición de la respuesta (25 estudios, con 787 sujetos) y la atención sostenida (29 estudios, con 956 individuos), pero no se observó ningún

efecto significativo en la memoria de trabajo (13 estudios, 559 individuos) (Tamminga et al., 2016).

177. Un metaanálisis de 14 estudios de RMF con 212 individuos reportó que el tratamiento farmacológico del TDAH se relacionó con una mayor normalización de la función cerebral de pacientes jóvenes con TDAH en las áreas cerebrales implicadas en el control de la cognición,

característicamente alteradas en el TDAH, cuando se comparaba con controles sanos (Rubia et al., 2014). El tratamiento

farmacológico del TDAH no asoció ningún efecto sobre la estructura cerebral en estudios realizados en 4.180 pacientes con TDAH en el conjunto de 36

cohortes mundiales del Grupo de Trabajo ENIGMA-TDAH (Hoogman et al., 2017; Hoogman et al., 2019).

Efectos adversos de los fármacos para el TDAH

178. Un metaanálisis reportó que fármacos estimulantes redujeron moderadamente el

tiempo total de sueño (7 estudios, con 223 niños), retrasaron la conciliación del sueño

(7 estudios, con 171 niños) y disminuyeron de forma leve a moderada la

eficiencia del sueño (7 estudios, 155 niños) (Kidwell et al., 2015). Un metaanálisis reportó que los niños y adolescentes que realizaban tratamiento con metilfenidato presentaban un 50% más de probabilidades de referir dolor abdominal (46 estudios, con más de 4.600 jóvenes) y más del triple de experimentar una disminución del apetito (52 estudios, más de 4.800 jóvenes) y del peso (7 estudios, con más de 850 jóvenes) (Holmskov et al., 2017). Una revisión de revisiones (“revisión paraguas”) o revisión general de metaanálisis de redes y metaanálisis de ECAs y estudios de cohortes examinó 78 eventos adversos a través de 19 categorías de 80 medicamentos psicotrópicos en niños y adolescentes con trastornos mentales, incluyendo datos de nueve metaanálisis de redes, 39 metaanálisis, 90 ECAs individuales y ocho estudios de cohortes con un total de 337.686 niños y adolescentes incluidos (Solmi et al., 2020). Cinco fármacos para el TDAH se asociaron con un empeoramiento significativo de la anorexia (atomoxetina, d-anfetamina, lisdexamfetamina, metilfenidato, modafinilo), cuatro con insomnio (d-anfetamina, lisdexamfetamina, metilfenidato, modafinilo), tres con pérdida de peso (atomoxetina, metilfenidato, modafinilo), dos con dolor abdominal (metilfenidato, guanfacina), interrupción por evento adverso (lisdexamfetamina, guanfacina), hipertensión (atomoxetina, lisdexamfetamina) sedación (clonidina, guanfacina) y uno con prolongación del QT (guanfacina).

179. Un metaanálisis de doce estudios con más de 3.300 adultos reportó que los que realizaban tratamiento con atomoxetina presentaban alrededor de un 40% mayor probabilidad

de interrumpir el tratamiento debido a eventos adversos que los que se encontraban con placebo (Cunill et al., 2013). Un metaanálisis reportó que el metilfenidato tenía más del doble de probabilidades de inducir insomnio que la atomoxetina (10 estudios, con más de 3000 jóvenes), pero aproximadamente la mitad de probabilidades de causar náuseas (8 estudios, más de 2750 jóvenes) y vómitos (97 estudios, con más de 2500 jóvenes), y aproximadamente una sexta parte de probabilidades de causar somnolencia (9 estudios, más de 2800 jóvenes) (Liu et al., 2017a). Un metaanálisis de los estudios sobre el tratamiento con metilfenidato informó de un aumento del 55% de los acontecimientos adversos en relación con el placebo, ninguno de ellos suponía un riesgo vital (11 estudios, con más de 2.100 jóvenes), si bien se relacionó con un incremento cinco veces mayor de anorexia (3 estudios, 613 jóvenes), y cuatro veces mayor de insomnio (4 estudios, 749 jóvenes) (Ching et al., 2019).

180. Los niños tratados con fármacos estimulantes pueden presentar una demora en alcanzar la altura prevista, con un retraso medio de dos centímetros en uno o dos años.

Estos a veces se atenúan con el tiempo y suelen revertirse cuando se interrumpe el tratamiento (Faraone et al., 2008). Un estudio realizado a partir de historias clínicas de EE.UU. comparó a 32.999 niños con TDAH tratados con fármacos estimulantes con 11.515 controles. Reportó descensos continuos en la estatura esperada durante un período de cuatro años. Un estudio realizado en Alemania, sin

embargo, abordó específicamente la cuestión de si los fármacos estimulantes se asociaban con una talla menor

(p.ej. menores o igual al tercer percentil de la población). Tras comparar a 3.806 niños no tratados con metilfenidato con 118 niños tratados, los resultados no indicaron que el metilfenidato aumentara la probabilidad de presentar una talla baja (McCarthy et al., 2018).

181. Un estudio elaborado a partir de registros nacionales daneses realizó un seguimiento de

más de 700.000 individuos durante un período medio de casi una década.

Observando a 8.300 personas con TDAH, los que realizaban tratamiento con fármacos estimulantes presentaron una tasa de eventos cardiovasculares (principalmente hipertensión) más del doble de que los no tomaban fármacos estimulantes. Estos eventos fueron poco frecuentes (Dalsgaard et al., 2014).

182. Un metaanálisis que incluyó cinco estudios con más de 43.000 niños y adolescentes no

reportó diferencias significativas para eventos cardíacos adversos entre el metilfenidato y la atomoxetina. Un metaanálisis de tres estudios con 775 adultos no reportó diferencias significativas para eventos cardíacos adversos entre el metilfenidato y el placebo (Liang et al., 2018a).

183. Un metaanálisis que incluía a personas de todas las edades informó de que

el metilfenidato no se asociaba a un mayor riesgo de muerte cualquier causa (3 estudios, con más de 1,4 millones de personas), de infarto cardíaco o de accidente cerebrovascular (3 estudios, más de medio millón de personas) (Liu et al., 2019a).

184. Un estudio de cohorte que incluía a más de 1,8 millones de embarazos en Estados Unidos y más de 2,5 millones de embarazos de los registros sanitarios de

Dinamarca, Finlandia, Suecia, Noruega e Islandia reportó que el uso de metilfenidato (pero no de anfetaminas) por parte de las mujeres embarazadas estaba

asociado con un mayor riesgo de malformaciones cardíacas desde 12,9 por mil bebés a 16,5 por mil bebés (Huybrechts et al., 2018). Un metaanálisis, de cuatro estudios que incluía a tres millones de mujeres, también reportó que la exposición

intruterina al metilfenidato se asoció con un mayor riesgo de malformaciones cardíacas (Koren et al., 2020).

185. Un metaanálisis que examinó la seguridad de la atomoxetina no reportó un

incremento significativo en el riesgo de irritabilidad (3 estudios, más de 1.100

niños) (Pozzi et al., 2018). Otros dos, uno que combinaba veinte estudios con

más de 3.000 sujetos y otro que combinaba 37 estudios con más de 3.800

individuos, no reportaron un incremento del riesgo de interrupción del

tratamiento por cualquier causa en los jóvenes (Catala-Lopez et al., 2017;

Schwartz y Correll, 2014). Sin embargo, un metaanálisis de doce estudios con

más de 3300 adultos reportó un incremento del 40% en la tasa de interrupción

del

tratamiento por cualquier causa, lo que permitió concluir que "la

atomoxetina tiene un balance beneficio-riesgo pobre para el tratamiento de

adultos con TDAH" (Cunill et al., 2013).

186. El sistema de análisis e informe de datos clínicos de Hong Kong, es una base de datos de los registros médicos electrónicos que fue utilizada para estudiar a más de 25.000 personas que recibían tratamiento con

metilfenidato para el TDAH. Durante los 90 días previos al inicio del tratamiento con metilfenidato, las personas con TDAH presentaban seis veces mayor riesgo de conducta suicida que después de iniciar el tratamiento.

Con el tratamiento farmacológico, el riesgo de presentar un intento de suicidio ya no era elevado entre en los pacientes con TDAH (Man et al., 2017).

187. Utilizando la misma base de datos de Hong Kong, el riesgo de psicosis no fue disintinto

entre los períodos en que los pacientes estaban, o no, en tratamiento con metilfenidato (Man et al., 2016).

188. Un estudio de registro sueco realizado a partir de más de 23.000 adolescentes y adultos jóvenes

tratados para el TDAH con metilfenidato no reportó datos de que exista una asociación entre la psicosis y el tratamiento con metilfenidato. Tras un año del inicio del tratamiento con metilfenidato, la incidencia de eventos psicóticos fue un 36% menor en aquellos sujetos con antecedentes de psicosis y un 18% menor en aquellos sin antecedentes de psicosis en el período inmediatamente anterior al inicio del tratamiento (Hollis et al. , 2019).

Uso indebido de los fármacos estimulantes

189. Una revisión sistemática de 109 estudios concluyó que el uso médicalemente no indicado de

los fármacos estimulantes prescritos es un problema importante de salud pública,

especialmente entre los estudiantes universitarios. La mayor parte del uso médicalemente no indicado se asocia con bajas o nulas repercusiones médicos, pero en algunas

personas se pueden producir resultados médicos adversos, incluida la muerte, especialmente cuando la vía de administración es distinta a la oral. La mejoría del

rendimiento académico y ocupacional fueron las motivaciones más comúnmente citadas para el uso indebido de fármacos estimulantes, pero hay poca

evidencia de que el rendimiento académico mejore con el uso médicalemente no indicado en

personas sin TDAH (Faraone et al., 2020).

190. El uso médicalemente no indicado de fármacos estimulantes recetados en personas sin TDAH se asocia

con un menor nivel educativo. Un estudio prospectivo en EE. UU. realizó seguimiento de una

muestra representativa a nivel nacional de más de 8,300 estudiantes de último año de secundaria desde los 18 hasta los 35 años. Aquellos estudiantes que usaron fármacos

estimulantes recetados sin fines médicos presentaban un 17% menor probabilidad de obtener una licenciatura que aquellos que no los utilizaron, (McCabe et al., 2017).

191. Un estudio retrospectivo comparó a 4,4 millones de personas a los que se les prescribió fármacos para el TDAH con 6,1 millones de personas a los que se les prescribió medicamentos para el asma. Se observó que tener recetas de varios prescriptores o presentar recetas en distintas farmacias se correlacionó con el abuso y el mal uso del fármaco. Estas

conductas de "adquisición acumulativa de fármacos" fueron cuatro veces más frecuentes en el grupo con

TDAH que en el grupo con asma. Los fármacos estimulantes dispensados

se asociaban ocho veces a una mayor probabilidad estar involucrados en una adquisición inadecuada del fármaco comparado con los fármacos no estimulantes.

Sin embargo, esta conducta únicamente se identificaba en uno de cada 250 pacientes tratados con fármacos estimulantes.

(Cepeda et al., 2014).

192. Un estudio estadounidense realizado a partir de más de 440.000 encuestados reportó que el

uso de drogas ilegales u otro indebido de fármacos recetados

precedió al uso indebido de fármacos para el TDAH en más de tres de

cada cuatro casos (Sweeney et al., 2013).

193. Un estudio examinó los datos nacionales de dispensación de las farmacias

suecas entre 2010 y 2011. De 56.922 sujetos que tenían prescrito metilfenidato, 4.304 (7,6%) realizaron un sobreuso del tratamiento del metilfenidato al analizar las prescripciones dispensadas.

El uso excesivo fue 17 veces más frecuente en la franja de edad

de los 46 y los 65 años en comparación con la de los 6 a 12 años. También fue dos

veces mayor en los sujetos con antecedente de abuso previo de alcohol y drogas

(Bjerkeli et al., 2018).

194. Un importante estudio realizado a partir de llamadas telefónicas a centros de control de intoxicaciones de EE.UU. analizó las

exposición intencionada de fármacos del TDAH, incluyendo la sospecha de suicidio y el

abuso y/o mal uso del tratamiento. Se reportó una mayor asociación con una mayor consulta en los servicios de urgencias, unidades de

cuidados intensivos y, en raras ocasiones, con la muerte, especialmente cuando fue

esnifada o se administrada por vía parenteral (Faraone et al., 2019a; King et al., 2018).

¿Qué tratamientos no farmacológicos son seguros y eficaces para el TDAH?

Se han propuesto muchos tratamientos no farmacológicos para el TDAH. La mayoría de los

que se ofrecen en Internet no han sido probados o no han demostrado ser eficaces. En esta sección, distinguimos entre los efectos que un tratamiento puede aportar a los síntomas del

TDAH y otros beneficios. Debido a las características de aplicación de estas terapias y a su registro en la historia clínica, no es posible realizar estudios naturalistas a gran escala de sus resultados a largo plazo.

Terapias conductuales y cognitivo-conductuales

Los tratamientos conductuales para el TDAH son de naturaleza diversa y tienen un contenido y enfoque diferentes según la edad del paciente. En el caso de los niños en la etapa preescolar y primaria, se entrena a los padres para que mejoren su método de disciplina e interacción con sus hijos. En el caso de los adolescentes y los adultos, la terapia ayuda a los pacientes a mejorar su habilidades de organización. En algunos pacientes, los profesores pueden contribuir con un programa destinado a mejorar el comportamiento del niño. Algunas de estas terapias se centran en la mejora de los comportamientos sociales y en el desarrollo de habilidades prácticas. En esta sección, sin embargo, nos centramos sólo en analizar la capacidad de estos tratamientos para mejorar los

síntomas del TDAH. Los lectores deben tener en cuenta que el fracaso de un tratamiento en la mejora de los síntomas del TDAH no significa que no pueda ser útil para otros propósitos.

195. Un metaanálisis reportó que el entrenamiento de los padres de niños preescolares con TDAH se asoció con una reducción moderada de los síntomas de TDAH informados por los padres (15 estudios, pocos con controles activos, y más de mil individuos) y de los problemas de conducta (14 estudios, pocos con controles activos, y más de mil individuos), pero no hubo resultados significativos para los síntomas de TDAH evaluados de forma independiente (6 estudios, con 403 individuos) ni para los problemas de conducta (6 estudios, 311

individuos). Las evaluaciones independientes informaron de una pequeña reducción de la crianza negativa (10 estudios, con 771 individuos) (Rimestad et al., 2019).

196. Un metaanálisis de 19 estudios de terapia cognitivo-conductual (TCC) para adultos con TDAH incluyó a 896 individuos. Reportó asociaciones con mejoras moderadas en los síntomas de TDAH autoinformados y en el funcionamiento autoinformado. Pero cuando se limitó a los dos estudios con controles activos y evaluadores ciegos ($N = 244$ sujetos), solo reportó pequeñas mejoras (Knouse et al., 2017). En otro metaanálisis con 160 pacientes adultos con TDAH, la TCC condujo a mejoras de grandes a moderadas en comparación con los controles en lista de espera. En tres estudios de 191 pacientes, la TCC condujo a pequeñas a moderadas mejoras en comparación con los controles activos (Young et al., 2020).

197. Un metaanálisis de 32 estudios con más de dos mil sujetos reportó que

el entrenamiento cognitivo dio lugar a pequeñas- moderadas mejoras en el funcionamiento ejecutivo en preescolares con TDAH (Scionti et al., 2019).

198. Un metaanálisis exploró la eficacia de la terapia basada en la meditación. Reportó reducciones moderadas de los síntomas del TDAH tanto en niños y adolescentes (6 ECA, 240 individuos) como en adultos (6 ECA, con 339 individuos), pero la mitad de los estudios no utilizaron controles activos. La supresión de los estudios con controles en lista de espera hizo que los resultados no fueran significativos. Los autores concluyeron que "no hay pruebas metodológicamente sólidas para apoyar la recomendación de las terapias basadas en la meditación como una intervención dirigida a los síntomas centrales del TDAH o las disfunciones neuropsicológicas relacionadas en niños/adolescentes o adultos con TDAH" (Zhang et al., 2018).
199. Un metaanálisis reportó que el entrenamiento en habilidades sociales de jóvenes con TDAH no mejoró las habilidades sociales cuando eran evaluadas por el profesor (11 estudios, más de 1.200 jóvenes), el comportamiento general (8 estudios, con más de 1.000 jóvenes) o el rendimiento escolar y las calificaciones (5 estudios, con más de 600 jóvenes) (Storebo et al., 2019).
200. Un metaanálisis de diez estudios con 893 jóvenes informó de que las intervenciones en las habilidades organizativas condujeron a reducciones moderadas de los síntomas de inatención informados por los padres (Bikic et al., 2017).

Entrenamiento cognitivo con ordenador y neurofeedback

202. El European ADHD Guidelines Group publicó un metaanálisis sobre el entrenamiento cognitivo y el neurofeedback en jóvenes. Los estudios de entrenamiento cognitivo con controles activos (6 estudios, 287 jóvenes) no reportaron una reducción significativa de los síntomas del TDAH. Sin embargo, sí reportaron mejoras moderadas en la memoria de trabajo verbal (5 estudios, 263 jóvenes). No se observaron efectos significativos en los resultados académicos en matemáticas y lectura (95 estudios, 290 jóvenes) (Cortese et al., 2015). Los estudios ciegos de feedback con controles activos/simulados (6 estudios, 251 individuos) no reportaron una reducción significativa de los síntomas del TDAH (Cortese et al., 2016a).
203. Un metaanálisis reportó que el entrenamiento de la memoria de trabajo condujo a mejoras a corto plazo tanto en la memoria de trabajo verbal (21 estudios, con más de 1.300 individuos) como en la memoria de trabajo visuoespacial (18 estudios, con más de 1.000 individuos), con "ninguna evidencia convincente de que incluso tales efectos fueran duraderos." Además, la mayoría de los estudios carecían de controles activos (Melby-Lervag y Hulme, 2013).

Suplementos, dieta y ejercicio

204. La suplementación con ácidos grasos omega-3 se asoció con mejoras de pequeñas a medianas en los síntomas del TDAH en tres metaanálisis (diez

estudios con 699 individuos, 16 estudios con 1.408 sujetos, 7 estudios con 534 sujetos) (Bloch y Qawasmi, 2011; Chang et al., 2018; Hawkey y Nigg, 2014).

Otro metaanálisis, con 18 estudios y 1.640 sujetos, reportó mínimas mejoras (Puri y Martins, 2014).

205. Un metaanálisis no reportó pruebas del efecto de los suplementos de ácidos grasos omega-3 sobre los síntomas de la labilidad emocional valorados por los padres (5 estudios, 650 niños) o por los profesores (3 estudios, 598 niños), ni sobre los síntomas de oposición valorados por los padres (8 estudios, 875 niños) o por los profesores (6 estudios, 805 niños) en niños con TDAH (Cooper et al., 2016).
206. Un metaanálisis de cinco estudios cruzados a doble ciego con 164 sujetos reportó que restringir los colorantes alimentarios sintéticos de la dieta de los niños se asoció con una pequeña reducción de los síntomas del TDAH (Nigg et al., 2012).
207. Un metaanálisis de diez estudios (300 niños) reportó que el ejercicio se asoció con una reducción moderada de los síntomas del TDAH, pero no tuvo un efecto significativo después de ajustar el sesgo de publicación (Vysniauske et al., 2020). Otro metaanálisis no reportó un efecto significativo del ejercicio ni en la hiperactividad/impulsividad (4 estudios, 227 sujetos) ni en los síntomas de inatención (6 estudios, 277 individuos), pero sí reducciones significativas en la ansiedad y la depresión (5 estudios, 164 individuos) (Zang, 2019).
208. Un estudio poblacional que utilizó el Registro Sueco de Gemelos identificó a casi 18.000 gemelos que completaron un estudio basado

en una web que examinaba la relación entre los subtipos de inatención e hiperactividad/impulsividad y los hábitos alimenticios. Los dos subtipos de TDAH mostraron asociaciones muy similares. Ambos presentaban asociaciones significativas con dietas poco saludables. Ambos eran más propensos a consumir alimentos con alto contenido de azúcares añadidos y a descuidar las frutas y las verduras mientras comían más carne y grasas. Tras ajustar el grado de parentesco de los gemelos (monocigóticos o dicigóticos) y controlando el otro subtipo de TDAH, las asociaciones siguieron siendo estadísticamente significativas para la inatención, pero disminuyeron hasta niveles insignificantes o se volvieron estadísticamente no significativas para la hiperactividad/impulsividad. Incluso en el caso de las personas con síntomas de inatención, las correlaciones ajustadas eran pequeñas (nunca superaban el valor de $r = 0,10$), y las asociaciones más fuertes se daban en los hábitos alimentarios poco saludables en general y en el consumo de alimentos con alto contenido de azúcares añadidos. Entre más de 700 pares de gemelos monocigóticos ("idénticos"), se reportaron asociaciones pequeñas pero sólidas entre los síntomas de inatención y los hábitos alimentarios poco saludables, y especialmente con el consumo de alimentos con alto contenido de azúcares añadidos. En el caso de los síntomas de hiperactividad/impulsividad, la asociación con los hábitos alimentarios poco saludables era más débil, y la asociación con el consumo de alimentos con alto contenido de azúcar añadido llegó a ser estadísticamente insignificante (Li et al., 2020).

Discusión

Este trabajo ha seleccionado las principales afirmaciones sobre el TDAH basadas en la evidencia y

que resumimos de la siguiente manera:

El TDAH es un trastorno crónico en el que los síntomas de déficit de atención y /o hiperactividad / impulsividad generan una importante disfunción en distintos ámbitos de la vida. Se trata de un trastorno que se inicia en

la infancia o la adolescencia temprana, siendo más común en niños que en niñas.

Afecta al 5,9% de los jóvenes y al 2,8% de los adultos en todo el mundo. Existen múltiples factores de riesgo genéticos y ambientales que se acumulan a partir de distintas

combinaciones dando lugar al TDAH. Estos factores de riesgo conducen a cambios

sutiles en múltiples redes cerebrales y en los procesos que controlan:
cognitivos, motivacionales y emocionales. Las personas diagnosticadas de
TDAH tienen un riesgo elevado de presentar fracaso escolar, comportamiento
antisocial,

mayor comorbilidad con otras patologías psiquiátricas, trastornos somáticos,
abuso de drogas y alcohol,

lesiones accidentales y muerte prematura, incluyéndose el intento y el suicidio
consumado. Como resultado, el TDAH supone un coste a la sociedad que se
estima en cientos de miles

de millones de dólares cada año. Existen distintos fármacos que son seguros y
eficaces

para tratar el TDAH y prevenir sus consecuencias adversas. También existen
tratamientos no farmacológicos, si bien en comparación con los
farmacológicos,

son menos efectivos en la reducción de los síntomas relacionados con el déficit de atención, la hiperactividad y la impulsividad.

A pesar de la significativa cantidad de evidencia científica reportada, aún tenemos mucho que aprender sobre el TDAH y sus diversas manifestaciones. Los estudios epidemiológicos nos han mostrado que el TDAH está presente en todo el mundo, pero sabemos poco sobre el rol que tiene la cultura condicionando la expresión de los síntomas del TDAH o la respuesta al tratamiento.

Ya que la mayoría de las investigaciones sobre el TDAH se han realizado en muestras caucásicas y del este de Asia, debemos ser cautos al generalizar nuestras afirmaciones a otros grupos poblacionales. Además, la mayoría de investigaciones se han centrado en el sexo masculino.

También hemos de profundizar en el estudio y conocimiento del TDAH en los adultos. Las futuras investigaciones sobre el TDAH deberían examinar muestras más diversas, ampliando los contextos culturales.

Hemos aprendido mucho sobre las causas del TDAH, pero estamos empezando a comprender el papel etiológico de la genética y el ambiente. Algunos de estos agentes relacionados con el TDAH pueden ser compartidos con algunas de sus comorbilidades somáticas. Los ejemplos incluyen el estrés oxidativo, la inflamación o la resistencia a la insulina. Las líneas de investigación futura deberían centrarse en estudiar los factores biológicos y psicológicos relacionados con la etiología del TDAH con el fin de encontrar puntos de intervención que mejoren la eficacia de los tratamientos médicos y no

médicos, así como para actuar en la prevención de la aparición del trastorno. Aunque los

fármacos para el TDAH son altamente efectivos, son necesarias mejores

estrategias que permitan prevenir el mal uso de estos fármacos,

especialmente entre adolescentes y adultos jóvenes (Faraone et al., 2020).

Muchas décadas de investigación han permitido disponer de un método diagnóstico del TDAH que se muestra muy válido como predictor de la respuesta al tratamiento, de la presencia de antecedentes

familiares de TDAH, de diversas características clínicas del paciente, del estudio funcional y estructural del cerebro y de las circunstancias adversas asociadas al trastorno.

Sin embargo, nuevos enfoques deben ser considerados en el proceso

diagnóstico. En primer lugar, es necesario comprender mejor la naturaleza y las causas de los síntomas

emocionales en el TDAH, debiendo valorar si estos deben incorporarse a los criterios diagnósticos

(Faraone et al., 2019b). En segundo lugar, debe plantearse si han de diagnosticarse y tratarse los casos

leves o que se sitúan por debajo del umbral del TDAH (Kirova et al., 2019). Así, es necesario

profundizar en la investigación de las diferentes evoluciones clínicas y sintomáticas que puede presentar el TDAH a lo largo de la vida.

Muchos investigadores están tratando de desarrollar pruebas biológicas o

computarizadas a partir de la información que podamos disponer sobre el comportamiento, el cerebro y / o la

composición genética del paciente. La esperanza está en que algún día estas pruebas permitan diagnosticar el trastorno y predecir

un enfoque personalizado para el tratamiento. Otros investigadores están trabajando en métodos que , gracias a la

gran cantidad de datos disponibles en los registros médicos, puedan predecir qué pacientes con TDAH tendrán mayor riesgo de sufrir en el futuro circunstancias adversas condicionadas por su trastorno. Gracias a este tipo de trabajos, en un futuro los sistemas de salud podrían asignar mayores recursos a los pacientes que fueran a presentar un mayor riesgo.

Si bien disponemos de buenas estrategias de tratamiento para el TDAH, éstas son parcialmente efectivas. El futuro del tratamiento del TDAH incluirá nuevos fármacos actualmente en desarrollo, así como una base más sólida de evidencia para los tratamientos no farmacológicos del TDAH, como puede ser la estimulación del nervio trigémino (McGough et al.,

2019) y tratamientos basados en juegos. (Craven y Groom, 2015; Dovis et al., 2015). Son necesarios más datos para mejorar los tratamientos no farmacológicos existentes y

para probar la eficacia de las terapias tradicionales como la acupuntura, el yoga y las terapias ayurvédicas. Además, se sabe poco acerca de cómo los trastornos somáticos comórbidos del TDAH interactúan con los tratamientos del TDAH, así como cuál es el papel del TDAH sobre estos síntomas somáticos.

Necesitamos aprender más

sobre el efecto a largo plazo del tratamiento farmacológico.

También debemos ahondar sobre el estigma asociado al TDAH. Las actitudes estigmatizantes

hacia el TDAH son comunes y pueden desempeñar un papel importante en los las manifestaciones clínica y social. Estas actitudes negativas afectan a los pacientes en todas las etapas de su vida, habiéndose documentado en individuos de todas las edades y en todos los grupos, incluyendo la familia, los compañeros, los profesores, los clínicos e incluso los propios individuos con TDAH (Lebowitz, 2016).

A pesar de estas y otras lagunas en nuestro conocimiento sobre el TDAH, casi dos siglos y medio después de la primera descripción en un libro de texto de un síndrome similar al TDAH, las afirmaciones sobre el TDAH que hemos seleccionado nos permiten confiar en que el diagnóstico contemporáneo del trastorno es una categoría diagnóstica válida y útil, que puede emplearse en todo el mundo para mejorar la vida de las muchas personas que sufren el trastorno y sus complicaciones.

REFERENCIAS

- Adeyemo, B.O., Biederman, J., Zafonte, R., Kagan, E., Spencer, T.J., Uchida, M., Kenworthy, T., Spencer, A.E., Faraone, S.V., 2014. Mild Traumatic Brain Injury and ADHD: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *J Atten Disord* 18, 576-584.
- Akmatov, M.K., Ermakova, T., Batzing, J., 2019. Psychiatric and Nonpsychiatric Comorbidities Among Children With ADHD: An Exploratory Analysis of Nationwide Claims Data in Germany. *J Atten Disord*, 1087054719865779.
- Alliance, C.A.R., 2011. Canadian ADHD Practice Guidelines, 3rd ed., 3rd ed.
- American Psychiatric Association, 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.), 5th ed. American Psychiatric Publishing, Arlington, VA.
- Andersen, C.H., Thomsen, P.H., Nohr, E.A., Lemcke, S., 2018. Maternal body mass index before pregnancy as a risk factor for ADHD and autism in children. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 27, 139-148.
- Anttila, V., Bulik-Sullivan, B., Finucane, H.K., Walters, R.K., Bras, J., Duncan, L., Escott-Price, V., Falcone, G.J., Gormley, P., Malik, R., Patsopoulos, N.A., Ripke, S., Wei, Z., Yu, D., Lee, P.H., Turley, P., Grenier-Boley, B., Chouraki, V., Kamatani, Y., Berr, C., Letenneur, L., Hannequin, D., Amouyel, P., Boland, A., Deleuze, J.-F., Duron, E., Vardarajan, B.N., Reitz, C., Goate, A.M., Huentelman, M.J., Kamboh, M.I., Larson, E.B., Rogaeva, E., St George-Hyslop, P., Hakonarson, H., Kukull, W.A., Farrer, L.A., Barnes, L.L., Beach, T.G., Demirci, F.Y., Head, E., Hulette, C.M., Jicha, G.A., Kauwe, J.S.K., Kaye, J.A., Leverenz, J.B., Levey, A.I., Lieberman, A.P., Pankratz, V.S., Poon, W.W., Quinn, J.F., Saykin, A.J., Schneider, L.S., Smith, A.G., Sonnen, J.A., Stern, R.A., Van Deerlin, V.M., Van Eldik, L.J., Harold, D., Russo, G., Rubinsztein, D.C., Bayer, A., Tsolaki, M., Proitsi, P., Fox, N.C., Hampel, H., Owen, M.J., Mead, S., Passmore, P., Morgan, K., Nöthen, M.M., Schott, J.M., Rossor, M., Lupton, M.K., Hoffmann, P., Kornhuber, J., Lawlor, B., McQuillin, A., Al-Chalabi, A., Bis, J.C., Ruiz, A., Boada, M., Seshadri, S., Beiser, A., Rice, K., van der Lee, S.J., De Jager, P.L., Geschwind, D.H., Riemenschneider, M., Riedel-Heller, S., Rotter,

J.I., Ransmayr, G., Hyman, B.T., Cruchaga, C., Alegret, M., Winsvold, B., Palta, P., Farh, K.-H., Cuenca-Leon, E., Furlotte, N., Kurth, T., Lighthart, L., Terwindt, G.M., Freilinger, T., Ran, C., Gordon, S.D., Borck, G., Adams, H.H.H., Lehtimäki, T., Wedenoja, J., Buring, J.E., Schürks, M., Hrafnssdottir, M., Hottenga, J.-J., Penninx, B., Artto, V., Kaunisto, M., Vepsäläinen, S., Martin, N.G., Montgomery, G.W., Kurki, M.I., Hämäläinen, E., Huang, H., Huang, J., Sandor, C., Webber, C., Muller-Myhsok, B., Schreiber, S., Salomaa, V., Loehrer, E., Göbel, H., Macaya, A., Pozo-Rosich, P., Hansen, T., Werge, T., Kaprio, J., Metspalu, A., Kubisch, C., Ferrari, M.D., Belin, A.C., van den Maagdenberg, A.M.J.M., Zwart, J.-A., Boomsma, D., Eriksson, N., Olesen, J., Chasman, D.I., Nyholt, D.R., Anney, R., Avbersek, A., Baum, L., Berkovic, S., Bradfield, J., Buono, R., Catarino, C.B., Cossette, P., De Jonghe, P., Depondt, C., Dlugos, D., Ferraro, T.N., French, J., Hjalgrim, H., Jamnadas-Khoda, J., Kälväinen, R., Kunz, W.S., Lerche, H., Leu, C., Lindhout, D., Lo, W., Lowenstein, D., McCormack, M., Möller, R.S., Molloy, A., Ng, P.-W., Oliver, K., Privitera, M., Radtke, R., Ruppert, A.-K., Sander, T., Schachter, S., Schankin, C., Scheffer, I., Schoch, S., Sisodiya, S.M., Smith, P., Sperling, M., Striano, P., Surges, R., Thomas, G.N., Visscher, F., Whelan, C.D., Zara, F., Heinzen, E.L., Marson, A., Becker, F., Stroink, H., Zimprich, F., Gasser, T., Gibbs, R., Heutink, P., Martinez, M., Morris, H.R., Sharma, M., Ryten, M., Mok, K.Y., Pulit, S., Bevan, S., Holliday, E., Attia, J., Battey, T., Boncoraglio, G., Thijs, V., Chen, W.-M., Mitchell, B., Rothwell, P., Sharma, P., Sudlow, C., Vicente, A., Markus, H., Kourkoulis, C., Pera, J., Raffeld, M., Silliman, S., Boraska Perica, V., Thornton, L.M., Huckins, L.M., William Rayner, N., Lewis, C.M., Gratacos, M., Rybakowski, F., Keski-Rahkonen, A., Raevuori, A., Hudson, J.I., Reichborn-Kjennerud, T., Monteleone, P., Karwautz, A., Mannik, K., Baker, J.H., O'Toole, J.K., Trace, S.E., Davis, O.S.P., Helder, S.G., Ehrlich, S., Herpertz-Dahlmann, B., Danner, U.N., van Elburg, A.A., Clementi, M., Forzan, M., Docampo, E., Lissowska, J., Hauser, J., Tortorella, A., Maj, M., Gonidakis, F., Tziouvas, K., Papezova, H., Yilmaz, Z., Wagner, G., Cohen-Woods, S., Herms, S., Julià, A., Rabionet, R., Dick, D.M., Ripatti, S., Andreassen, O.A., Espeseth, T., Lundervold, A.J., Steen, V.M., Pinto, D., Scherer, S.W., Aschauer, H., Schosser, A., Alfredsson, L., Padyukov, L., Halmi, K.A., Mitchell, J., Strober, M., Bergen, A.W., Kaye, W., Szatkiewicz, J.P., Cormand, B., Ramos-Quiroga, J.A., Sánchez-Mora, C., Ribasés, M., Casas, M., Hervas, A., Arranz, M.J., Haavik, J., Zayats, T., Johansson, S., Williams, N., Elia, J., Dempfle, A., Rothenberger, A., Kuntzi, J., Oades, R.D., Banaschewski, T., Franke, B., Buitelaar, J.K., Arias Vasquez, A., Doyle, A.E., Reif, A., Lesch, K.-P., Freitag, C., Rivero, O., Palmason, H., Romanos, M., Langley, K., Rietschel, M., Witt, S.H., Dalsgaard, S., Børglum, A.D., Waldman, I., Wilmot, B., Molly, N., Bau, C.H.D., Crosbie, J., Schachar, R., Loo, S.K., McGough, J.J., Grevet, E.H., Medland, S.E., Robinson, E., Weiss, L.A., Bacchelli, E., Bailey, A., Bal, V., Battaglia, A., Betancur, C., Bolton, P., Cantor, R., Celestino-Soper, P., Dawson, G., De Rubeis, S., Duque, F., Green, A., Klauck, S.M., Leboyer, M., Levitt, P., Maestrini, E., Mane, S., De-Luca, D.M., Parr, J., Regan, R., Reichenberg, A., Sandin, S., Vorstman, J., Wassink, T., Wijsman, E., Cook, E., Santangelo, S., Delorme, R., Rogé, B., Magalhaes, T., Arking, D., Schulze, T.G., Thompson, R.C., Strohmaier, J., Matthews, K., Melle, I., Morris, D., Blackwood, D., McIntosh, A., Bergen, S.E., Schalling, M., Jamain, S., Maaser, A., Fischer, S.B., Reinbold, C.S., Fullerton, J.M., Grigoroiu-Serbanescu, M., Guzman-Parra, J., Mayoral, F., Schofield, P.R., Cichon, S., Mühlleisen, T.W., Degenhardt, F., Schumacher, J., Bauer, M., Mitchell, P.B., Gershon, E.S., Rice, J., Potash, J.B., Zandi, P.P., Craddock, N., Ferrier, I.N., Alda, M., Rouleau, G.A., Turecki, G., Ophoff, R., Pato, C., Anjorin, A., Stahl, E., Leber, M., Czerski, P.M., Edenberg, H.J., Cruceanu, C., Jones, I.R., Posthuma, D., Andlauer, T.F.M., Forstner, A.J., Streit, F., Baune, B.T., Air, T., Sinnamon, G., Wray, N.R., MacIntyre, D.J., Porteous, D., Homuth, G., Rivera, M., Grove, J., Middeldorp, C.M., Hickie, I., Pergadia, M., Mehta, D., Smit, J.H., Jansen, R., de Geus, E., Dunn, E., Li, Q.S., Nauck, M., Schoevers, R.A., Beekman, A.T., Knowles, J.A., Viktorin, A., Arnold, P., Barr, C.L., Bedoya-Berrio, G., Bienvenu, O.J., Brentani, H., Burton, C., Camarena, B., Cappi, C., Cath, D., Cavallini, M., Cusi, D., Darrow, S., Denys, D., Derkx, E.M., Dietrich, A., Fernandez, T., Figee, M., Freimer, N., Gerber, G., Grados, M., Greenberg, E., Hanna, G.L., Hartmann, A., Hirschtritt, M.E., Hoekstra, P.J., Huang, A., Huyser, C., Illmann, C., Jenike, M., Kuperman, S., Leventhal, B., Lochner, C., Lyon, G.J.,

Macciardi, F., Madruga-Garrido, M., Malaty, I.A., Maras, A., McGrath, L., Miguel, E.C., Mir, P., Nestadt, G., Nicolini, H., Okun, M.S., Pakstis, A., Paschou, P., Piacentini, J., Pittenger, C., Plessen, K., Ramensky, V., Ramos, E.M., Reus, V., Richter, M.A., Riddle, M.A., Robertson, M.M., Roessner, V., Rosário, M., Samuels, J.F., Sandor, P., Stein, D.J., Tsetsos, F., Van Nieuwerburgh, F., Weatherall, S., Wendland, J.R., Wolanczyk, T., Worbe, Y., Zai, G., Goes, F.S., McLaughlin, N., Nestadt, P.S., Grabe, H.-J., Depienne, C., Konkashbaev, A., Lanzagorta, N., Valencia-Duarte, A., Bramon, E., Buccola, N., Cahn, W., Cairns, M., Chong, S.A., Cohen, D., Crespo-Facorro, B., Crowley, J., Davidson, M., DeLisi, L., Dinan, T., Donohoe, G., Drapeau, E., Duan, J., Haan, L., Hougaard, D., Karachanak-Yankova, S., Khrunin, A., Klovins, J., Kučinskas, V., Lee Chee Keong, J., Limborska, S., Loughland, C., Lönnqvist, J., Maher, B., Mattheisen, M., McDonald, C., Murphy, K.C., Murray, R., Nenadic, I., van Os, J., Pantelis, C., Pato, M., Petryshen, T., Quested, D., Roussos, P., Sanders, A.R., Schall, U., Schwab, S.G., Sim, K., So, H.-C., Stögmann, E., Subramiam, M., Toncheva, D., Waddington, J., Walters, J., Weiser, M., Cheng, W., Cloninger, R., Curtis, D., Gejman, P.V., Henskens, F., Mattingsdal, M., Oh, S.-Y., Scott, R., Webb, B., Breen, G., Churchhouse, C., Bulik, C.M., Daly, M., Dichgans, M., Faraone, S.V., Guerreiro, R., Holmans, P., Kendler, K.S., Koeleman, B., Mathews, C.A., Price, A., Scharf, J., Sklar, P., Williams, J., Wood, N.W., Cotsapas, C., Palotie, A., Smoller, J.W., Sullivan, P., Rosand, J., Corvin, A., Neale, B.M., 2018. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science* 360, eaap8757.

Arns, M., Conners, C.K., Kraemer, H.C., 2013. A decade of EEG Theta/Beta Ratio Research in ADHD: a meta-analysis. *J Atten Disord* 17, 374-383.

Arruda, M.A., Arruda, R., Guidetti, V., Bigal, M.E., 2020. ADHD Is Comorbid to Migraine in Childhood: A Population-Based Study. *J Atten Disord* 24, 990-1001.

Australian ADHD Professionals Association, 2019. The social and economic costs of ADHD in Australia. Deloitte Access Economics.

Banaschewski T, B.M., Bea M, Döpfner M, Gelb M, Grosse KP, Hohmann S, Huss M, Millenet M, Philipsen A, Retz W, Rösler M, Skrodzki K, Spitzczok von Brisinski I, Stollhoff K, Wilken B, 2018. Leitlinien-Detailansicht ADHS bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. AWMD online

Barkley, R.A., 2002. International consensus statement on ADHD. January 2002. *Clin Child Fam Psychol Rev* 5, 89-111.

Beaudry, G., Yu, R., Langstrom, N., Fazel, F.S., 2020. Mental Disorders Among Adolescents in Juvenile Detention and Correctional Facilities: An Updated Systematic Review and Metaregression Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Epub ahead or print] S0890-8567(20)30061-7.

Beheshti, A., Chavanon, M.L., Christiansen, H., 2020. Emotion dysregulation in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *BMC Psychiatry* 20, 120.

Benedict, F.T., Vivier, P.M., Gjelsvik, A., 2015. Mental health and bullying in the United States among children aged 6 to 17 years. *J Interpers Violence* 30, 782-795.

Bernardi, S., Faraone, S.V., Cortese, S., Kerridge, B.T., Pallanti, S., Wang, S., Blanco, C., 2012. The lifetime impact of attention deficit hyperactivity disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Psychol Med* 42, 875-887.

Bertelsen, E.N., Larsen, J.T., Petersen, L., Christensen, J., Dalsgaard, S., 2016. Childhood Epilepsy, Febrile Seizures, and Subsequent Risk of ADHD. *Pediatrics* 138, e20154654.

- Bikic, A., Reichow, B., McCauley, S.A., Ibrahim, K., Sukhodolsky, D.G., 2017. Meta-analysis of organizational skills interventions for children and adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Clin Psychol Rev* 52, 108-123.
- Bjerkeli, P.J., Vicente, R.P., Mulinari, S., Johnell, K., Merlo, J., 2018. Overuse of methylphenidate: an analysis of Swedish pharmacy dispensing data. *Clin Epidemiol* 10, 1657-1665.
- Bjorkenstam, E., Bjorkenstam, C., Jablonska, B., Kosidou, K., 2018. Cumulative exposure to childhood adversity, and treated attention deficit/hyperactivity disorder: a cohort study of 543 650 adolescents and young adults in Sweden. *Psychol Med* 48, 498-507.
- Bloch, M.H., Qawasmi, A., 2011. Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 50, 991-1000.
- Boedhoe, P.S.W., van Rooij, D., Hoogman, M., Twisk, J.W.R., Schmaal, L., Abe, Y., Alonso, P., Ameis, S.H., Anikin, A., Anticevic, A., Arango, C., Arnold, P.D., Asherson, P., Assogna, F., Auzias, G., Banaschewski, T., Baranov, A., Batistuzzo, M.C., Baumeister, S., Baur-Streubel, R., Behrmann, M., Bellgrove, M.A., Benedetti, F., Beucke, J.C., Biederman, J., Bollettini, I., Bose, A., Bralten, J., Bramati, I.E., Brandeis, D., Brem, S., Brennan, B.P., Busatto, G.F., Calderoni, S., Calvo, A., Calvo, R., Castellanos, F.X., Cercignani, M., Chaim-Avancini, T.M., Chantiluke, K.C., Cheng, Y., Cho, K.I.K., Christakou, A., Coghill, D., Conzelmann, A., Cubillo, A.I., Dale, A.M., Dallaspezia, S., Daly, E., Denys, D., Deruelle, C., Di Martino, A., Dinstein, I., Doyle, A.E., Durston, S., Earl, E.A., Ecker, C., Ehrlich, S., Ely, B.A., Epstein, J.N., Ethofer, T., Fair, D.A., Fallgatter, A.J., Faraone, S.V., Fedor, J., Feng, X., Feusner, J.D., Fitzgerald, J., Fitzgerald, K.D., Fouche, J.P., Freitag, C.M., Fridgeirsson, E.A., Frodl, T., Gabel, M.C., Gallagher, L., Gogberashvili, T., Gori, I., Gruner, P., Gürsel, D.A., Haar, S., Haavik, J., Hall, G.B., Harrison, N.A., Hartman, C.A., Heslenfeld, D.J., Hirano, Y., Hoekstra, P.J., Hoexter, M.Q., Hohmann, S., Høvik, M.F., Hu, H., Huyser, C., Jahanshad, N., Jalbrzikowski, M., James, A., Janssen, J., Jaspers-Fayer, F., Jernigan, T.L., Kapilushniy, D., Kardatzki, B., Karkashadze, G., Kathmann, N., Kaufmann, C., Kelly, C., Khadka, S., King, J.A., Koch, K., Kohls, G., Konrad, K., Kuno, M., Kuntsi, J., Kvale, G., Kwon, J.S., Lázaro, L., Lera-Miguel, S., Lesch, K.P., Hoekstra, L., Liu, Y., Lochner, C., Louza, M.R., Luna, B., Lundervold, A.J., Malpas, C.B., Marques, P., Marsh, R., Martínez-Zalacaín, I., Mataix-Cols, D., Mattos, P., McCarthy, H., McGrath, J., Mehta, M.A., Menchón, J.M., Mennes, M., Martinho, M.M., Moreira, P.S., Morer, A., Morgado, P., Muratori, F., Murphy, C.M., Murphy, D.G.M., Nakagawa, A., Nakamae, T., Nakao, T., Namazova-Baranova, L., Narayanaswamy, J.C., Nicolau, R., Nigg, J.T., Novotny, S.E., Nurmi, E.L., Weiss, E.O., O'Gorman Tuura, R.L., O'Hearn, K., O'Neill, J., Oosterlaan, J., Oranje, B., Paloyelis, Y., Parellada, M., Pauli, P., Perriello, C., Piacentini, J., Piras, F., Piras, F., Plessen, K.J., Puig, O., Ramos-Quiroga, J.A., Reddy, Y.C.J., Reif, A., Reneman, L., Retico, A., Rosa, P.G.P., Rubia, K., Rus, O.G., Sakai, Y., Schrantee, A., Schwarz, L., Schweren, L.J.S., Seitz, J., Shaw, P., Shook, D., Silk, T.J., Simpson, H.B., Skokauskas, N., Soliva Vila, J.C., Solovieva, A., Soreni, N., Soriano-Mas, C., Spalletta, G., Stern, E.R., Stevens, M.C., Stewart, S.E., Sudre, G., Szeszko, P.R., Tamm, L., Taylor, M.J., Tolin, D.F., Tosetti, M., Tovar-Moll, F., Tsuchiyagaito, A., van Erp, T.G.M., van Wingen, G.A., Vance, A., Venkatasubramanian, G., Vilarroya, O., Vives-Gilabert, Y., von Polier, G.G., Walitza, S., Wallace, G.L., Wang, Z., Wolfers, T., Yoncheva, Y.N., Yun, J.Y., Zanetti, M.V., Zhou, F., Ziegler, G.C., Zierhut, K.C., Zwiers, M.P., Thompson, P.M., Stein, D.J., Buitelaar, J., Franke, B., van den Heuvel, O.A., 2020. Subcortical Brain Volume, Regional Cortical Thickness, and Cortical Surface Area Across Disorders: Findings From the ENIGMA ADHD, ASD, and OCD Working Groups (Online Ahead of Print). *Am J Psychiatry* 177, 834-843.

Bolea-Alamanac, B., Nutt, D.J., Adamou, M., Asherson, P., Bazire, S., Coghill, D., Heal, D., Muller, U., Nash, J., Santosh, P., Sayal, K., Sonuga-Barke, E., Young, S.J., British Association for, P., 2014. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 28, 179-203.

Bonvicini, C., Cortese, S., Maj, C., Baune, B.T., Faraone, S.V., Scassellati, C., 2020. DRD4 48 bp multiallelic variants as age-population-specific biomarkers in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Transl Psychiatry* 10, 70.

Bonvicini, C., Faraone, S.V., Scassellati, C., 2016. Attention-deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and meta-analysis of genetic, pharmacogenetic and biochemical studies. *Mol Psychiatry* 21, 1643.

Bouchard, M.F., Bellinger, D.C., Wright, R.O., Weisskopf, M.G., 2010. Attention-deficit/hyperactivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides. *Pediatrics* 125, e1270-1277.

Bradley, C., 1937. The behavior of children receiving benzedrine. *American Journal of Psychiatry* 94, 577-585.

Braun, J.M., Kahn, R.S., Froehlich, T., Auinger, P., Lanphear, B.P., 2006. Exposures to environmental toxicants and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. children. *Environ Health Perspect* 114, 1904-1909.

Breslau, J., Miller, E., Joanie Chung, W.J., Schweitzer, J.B., 2011. Childhood and adolescent onset psychiatric disorders, substance use, and failure to graduate high school on time. *J Psychiatr Res* 45, 295-301.

Bridgett, D.J., Walker, M.E., 2006. Intellectual functioning in adults with ADHD: a meta-analytic examination of full scale IQ differences between adults with and without ADHD. *Psychol Assess* 18, 1-14.

Brikell, I., Ghirardi, L., D'Onofrio, B.M., Dunn, D.W., Almqvist, C., Dalsgaard, S., Kuja-Halkola, R., Larsson, H., 2018. Familial Liability to Epilepsy and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Cohort Study. *Biol Psychiatry* 83, 173-180.

Brikell, I., Larsson, H., Lu, Y., Pettersson, E., Chen, Q., Kuja-Halkola, R., Karlsson, R., Lahey, B.B., Lichtenstein, P., Martin, J., 2020. The contribution of common genetic risk variants for ADHD to a general factor of childhood psychopathology. *Mol Psychiatry* 25, 1809-1821.

Bruxel, E.M., Moreira-Maia, C.R., Akutagava-Martins, G.C., Quinn, T.P., Klein, M., B., F., Ribasés, M., Rovira, P., Sánchez-Mora, C., Kappel, D.B., Mota, N.R., Grevet, E.H., Bau, C.H.D., Arcos-Burgos, M., Rohde, L.A., Hutz, M.H., 2020. Meta-analysis and systematic review of ADGRL3 (LPHN3) polymorphisms in ADHD susceptibility [Online ahead of print]. *Molecular Psychiatry*.

Butwicka, A., Lichtenstein, P., Landen, M., Nordenvall, A.S., Nordenstrom, A., Nordenskjold, A., Friisen, L., 2015. Hypospadias and increased risk for neurodevelopmental disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 56, 155-161.

Castells, X., Ramos-Quiroga, J.A., Bosch, R., Nogueira, M., Casas, M., 2011. Amphetamines for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in adults. Cochrane Database Syst Rev, CD007813.

Catala-Lopez, F., Hutton, B., Nunez-Beltran, A., Page, M.J., Ridao, M., Macias Saint-Gerons, D., Catala, M.A., Tabares-Seisdedos, R., Moher, D., 2017. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. PLoS One 12, e0180355.

Caye, A., Petresco, S., de Barros, A.J.D., Bressan, R.A., Gadelha, A., Goncalves, H., Manfro, A.G., Matijasevich, A., Menezes, A.M.B., Miguel, E.C., Munhoz, T.N., Pan, P.M., Salum, G.A., Santos, I.S., Kieling, C., Rohde, L.A., 2020. Relative Age and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Data From Three Epidemiological Cohorts and a Meta-Analysis. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 59, 990-997.

Cederlof, M., Ohlsson Gotby, A., Larsson, H., Serlachius, E., Boman, M., Langstrom, N., Landen, M., Lichtenstein, P., 2014. Klinefelter syndrome and risk of psychosis, autism and ADHD. J Psychiatr Res 48, 128-130.

Cénat, J.M., Blais-Rochette, C., Morse, C., Vandette, M.P., Noorishad, P.G., Kogan, C., Ndengeingoma, A., Labelle, P.R., 2020. Prevalence and Risk Factors Associated With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Among US Black Individuals: A Systematic Review and Meta-analysis (Online ahead of print). JAMA Psychiatry.

Cepeda, M.S., Fife, D., Berwaerts, J., Yuan, Y., Mastrogiovanni, G., 2014. Shopping behavior for ADHD drugs: results of a cohort study in a pharmacy database. Drugs R D 14, 205-211.

Chang, J.P., Su, K.P., Mondelli, V., Pariante, C.M., 2018. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Youths with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: a Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials and Biological Studies. Neuropsychopharmacology 43, 534-545.

Chang, Z., D'Onofrio, B.M., Quinn, P.D., Lichtenstein, P., Larsson, H., 2016. Medication for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Risk for Depression: A Nationwide Longitudinal Cohort Study. Biol Psychiatry 80, 916-922.

Chang, Z., Lichtenstein, P., D'Onofrio, B.M., Almqvist, C., Kuja-Halkola, R., Sjolander, A., Larsson, H., 2014a. Maternal age at childbirth and risk for ADHD in offspring: a population-based cohort study. Int J Epidemiol 43, 1815-1824.

Chang, Z., Lichtenstein, P., D'Onofrio, B.M., Sjolander, A., Larsson, H., 2014b. Serious transport accidents in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and the effect of medication: a population-based study. JAMA Psychiatry 71, 319-325.

Chang, Z., Lichtenstein, P., Halldner, L., D'Onofrio, B., Serlachius, E., Fazel, S., Langstrom, N., Larsson, H., 2014c. Stimulant ADHD medication and risk for substance abuse. J Child Psychol Psychiatry 55, 878-885.

Chang, Z., Quinn, P.D., Hur, K., Gibbons, R.D., Sjolander, A., Larsson, H., D'Onofrio, B.M., 2017. Association Between Medication Use for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Risk of Motor Vehicle Crashes. JAMA Psychiatry 74, 597-603.

- Chen, L., Hu, X., Ouyang, L., He, N., Liao, Y., Liu, Q., Zhou, M., Wu, M., Huang, X., Gong, Q., 2016. A systematic review and meta-analysis of tract-based spatial statistics studies regarding attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 68, 838-847.
- Chen, M.H., Hsu, J.W., Huang, K.L., Bai, Y.M., Ko, N.Y., Su, T.P., Li, C.T., Lin, W.C., Tsai, S.J., Pan, T.L., Chang, W.H., Chen, T.J., 2018a. Sexually Transmitted Infection Among Adolescents and Young Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Longitudinal Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 57, 48-53.
- Chen, M.H., Pan, T.L., Hsu, J.W., Huang, K.L., Su, T.P., Li, C.T., Lin, W.C., Tsai, S.J., Chang, W.H., Chen, T.J., Bai, Y.M., 2018b. Risk of Type 2 Diabetes in Adolescents and Young Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Longitudinal Study. *J Clin Psychiatry* 79, 17m11607.
- Chen, M.H., Pan, T.L., Huang, K.L., Hsu, J.W., Bai, Y.M., Su, T.P., Li, C.T., Tsai, S.J., Cheng, C.M., Chen, T.J., 2019a. Coaggregation of Major Psychiatric Disorders in First-Degree Relatives of Individuals With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Population-Based Study. *J Clin Psychiatry* 80.
- Chen, M.H., Pan, T.L., Wang, P.W., Hsu, J.W., Huang, K.L., Su, T.P., Li, C.T., Lin, W.C., Tsai, S.J., Chen, T.J., Bai, Y.M., 2019b. Prenatal Exposure to Acetaminophen and the Risk of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Study in Taiwan. *J Clin Psychiatry* 80.
- Chen, M.H., Su, T.P., Chen, Y.S., Hsu, J.W., Huang, K.L., Chang, W.H., Chen, T.J., Bai, Y.M., 2017a. Comorbidity of Allergic and Autoimmune Diseases Among Patients With ADHD. *J Atten Disord* 21, 219-227.
- Chen, Q., Hartman, C.A., Haavik, J., Harro, J., Klungsoyr, K., Hegvik, T.A., Wanders, R., Ottosen, C., Dalsgaard, S., Faraone, S.V., Larsson, H., 2018c. Common psychiatric and metabolic comorbidity of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: A population-based cross-sectional study. *PLoS One* 13, e0204516.
- Chen, Q., Sjolander, A., Runeson, B., D'Onofrio, B.M., Lichtenstein, P., Larsson, H., 2014. Drug treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder and suicidal behaviour: register based study. *BMJ* 348, g3769.
- Chen, V.C., Chan, H.L., Wu, S.I., Lee, M., Lu, M.L., Liang, H.Y., Dewey, M.E., Stewart, R., Lee, C.T., 2019c. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Mortality Risk in Taiwan. *JAMA Netw Open* 2, e198714.
- Chen, V.C., Chan, H.L., Wu, S.I., Lu, M.L., Dewey, M.E., Stewart, R., Lee, C.T., 2020a. Methylphenidate and mortality in children with attention-deficit hyperactivity disorder: population-based cohort study. *Br J Psychiatry*, 1-9.
- Chen, V.C., Yang, Y.H., Liao, Y.T., Kuo, T.Y., Liang, H.Y., Huang, K.Y., Huang, Y.C., Lee, Y., McIntyre, R.S., Lin, T.C., 2017b. The association between methylphenidate treatment and the risk for fracture among young ADHD patients: A nationwide population-based study in Taiwan. *PLoS One* 12, e0173762.
- Chen, V.C., Yang, Y.H., Yu Kuo, T., Lu, M.L., Tseng, W.T., Hou, T.Y., Yeh, J.Y., Lee, C.T., Chen, Y.L., Lee, M.J., Dewey, M.E., Gossop, M., 2020b. Methylphenidate and the risk of burn injury among children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Epidemiol Psychiatr Sci* 29, e146.

Cheng, C.H., Chan, P.S., Hsieh, Y.W., Chen, K.F., 2016. A meta-analysis of mismatch negativity in children with attention deficit-hyperactivity disorders. *Neurosci Lett* 612, 132-137.

Cheng, J.Y., Chen, R.Y., Ko, J.S., Ng, E.M., 2007. Efficacy and safety of atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents-meta-analysis and meta-regression analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 194, 197-209.

Chinese Society of Psychiatry, 2001. Chinese Classification and diagnostic criteria of Mental Disorder, 3rd Edition. Shandong science and technology press, Jinan, China.

Ching, C., Eslick, G.D., Poulton, A.S., 2019. Evaluation of Methylphenidate Safety and Maximum-Dose Titration Rationale in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-analysis. *JAMA Pediatr* 173, 630-639.

Choi, Y., Shin, J., Cho, K.H., Park, E.C., 2017. Change in household income and risk for attention deficit hyperactivity disorder during childhood: A nationwide population-based cohort study. *J Epidemiol* 27, 56-62.

Chou, I.C., Chang, Y.T., Chin, Z.N., Muo, C.H., Sung, F.C., Kuo, H.T., Tsai, C.H., Kao, C.H., 2013. Correlation between epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: a population-based cohort study. *PLoS One* 8, e57926.

Chou, I.C., Lin, C.C., Sung, F.C., Kao, C.H., 2014. Attention-deficit hyperactivity disorder increases the risk of deliberate self-poisoning: A population-based cohort. *Eur Psychiatry* 29, 523-527.

Christensen, J., Pedersen, L., Sun, Y., Dreier, J.W., Brikell, I., Dalsgaard, S., 2019. Association of Prenatal Exposure to Valproate and Other Antiepileptic Drugs With Risk for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring. *JAMA Netw Open* 2, e186606.

Christoffersen, M.N., 2019. Violent crime against children with disabilities: A nationwide prospective birth cohort-study. *Child Abuse Negl* 98, 104150.

Christoffersen, M.N., 2020. Sexual Crime Against Schoolchildren With Disabilities: A Nationwide Prospective Birth Cohort Study. *J Interpers Violence*, 886260520934442.

Chudal, R., Joelsson, P., Gyllenberg, D., Lehti, V., Leivonen, S., Hinkka-Yli-Salomaki, S., Gissler, M., Sourander, A., 2015. Parental age and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder: a nationwide, population-based cohort study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 54, 487-494.e481.

Cohen, J., 1988. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences, Second Edition ed. Erlbaum, Hillsdale, NJ.

Cooper, R.E., Tye, C., Kuntsi, J., Vassos, E., Asherson, P., 2016. The effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on emotional dysregulation, oppositional behaviour and conduct problems in ADHD: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 190, 474-482.

Cortese, S., Adamo, N., Del Giovane, C., Mohr-Jensen, C., Hayes, A.J., Carucci, S., Atkinson, L.Z., Tessari, L., Banaschewski, T., Coghill, D., Hollis, C., Simonoff, E., Zuddas, A., Barbui, C., Purgato,

M., Steinhagen, H.C., Shokraneh, F., Xia, J., Cipriani, A., 2018a. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 5, 727-738.

Cortese, S., Ferrin, M., Brandeis, D., Buitelaar, J., Daley, D., Dittmann, R.W., Holtmann, M., Santosh, P., Stevenson, J., Stringaris, A., Zuddas, A., Sonuga-Barke, E.J., European, A.G.G., 2015. Cognitive training for attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of clinical and neuropsychological outcomes from randomized controlled trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 54, 164-174.

Cortese, S., Ferrin, M., Brandeis, D., Holtmann, M., Aggensteiner, P., Daley, D., Santosh, P., Simonoff, E., Stevenson, J., Stringaris, A., Sonuga-Barke, E.J., European, A.G.G., 2016a. Neurofeedback for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Meta-Analysis of Clinical and Neuropsychological Outcomes From Randomized Controlled Trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 55, 444-455.

Cortese, S., Moreira-Maia, C.R., St Fleur, D., Morcillo-Penalver, C., Rohde, L.A., Faraone, S.V., 2016b. Association Between ADHD and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry* 173, 34-43.

Cortese, S., Sun, S., Zhang, J., Sharma, E., Chang, Z., Kuja-Halkola, R., Almqvist, C., Larsson, H., Faraone, S.V., 2018b. Association between attention deficit hyperactivity disorder and asthma: a systematic review and meta-analysis and a Swedish population-based study. *Lancet Psychiatry* 5, 717-726.

Coughlin, C.G., Cohen, S.C., Mulqueen, J.M., Ferracioli-Oda, E., Stuckelman, Z.D., Bloch, M.H., 2015. Meta-Analysis: Reduced Risk of Anxiety with Psychostimulant Treatment in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 25, 611-617.

Craven, M.P., Groom, M.J., 2015. Computer games for user engagement in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) monitoring and therapy, 2015 International Conference on Interactive Technologies and Games (iTAG), IEEE Computer Society conference proceedings, Nottingham, Nottinghamshire, United Kingdom, 22-23, pp. 34-40.

Crunelle, C.L., van den Brink, W., Moggi, F., Konstenius, M., Franck, J., Levin, F.R., van de Glind, G., Demetrovics, Z., Coetze, C., Luderer, M., Schellekens, A., group, I.c., Matthys, F., 2018. International Consensus Statement on Screening, Diagnosis and Treatment of Substance Use Disorder Patients with Comorbid Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Eur Addict Res* 24, 43-51.

Cunill, R., Castells, X., Tobias, A., Capella, D., 2013. Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in the adulthood: a meta-analysis and meta-regression. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 22, 961-969.

Curry, A.E., Metzger, K.B., Pfeiffer, M.R., Elliott, M.R., Winston, F.K., Power, T.J., 2017. Motor Vehicle Crash Risk Among Adolescents and Young Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA Pediatr* 171, 756-763.

Daley, D., Jacobsen, R.H., Lange, A.M., Sorensen, A., Walldorf, J., 2019. The economic burden of adult attention deficit hyperactivity disorder: A sibling comparison cost analysis. *Eur Psychiatry* 61, 41-48.

Dalsgaard, S., Kvist, A.P., Leckman, J.F., Nielsen, H.S., Simonsen, M., 2014. Cardiovascular safety of stimulants in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a nationwide prospective cohort study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 24, 302-310.

Dalsgaard, S., Leckman, J.F., Mortensen, P.B., Nielsen, H.S., Simonsen, M., 2015a. Effect of drugs on the risk of injuries in children with attention deficit hyperactivity disorder: a prospective cohort study. *Lancet Psychiatry* 2, 702-709.

Dalsgaard, S., Ostergaard, S.D., Leckman, J.F., Mortensen, P.B., Pedersen, M.G., 2015b. Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. *Lancet* 385, 2190-2196.

de Graaf, R., Kessler, R.C., Fayyad, J., ten Have, M., Alonso, J., Angermeyer, M., Borges, G., Demyttenaere, K., Gasquet, I., de Girolamo, G., Haro, J.M., Jin, R., Karam, E.G., Ormel, J., Posada-Villa, J., 2008. The prevalence and effects of adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on the performance of workers: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. *Occup Environ Med* 65, 835-842.

Dekkers, T.J., Popma, A., Agelink van Rentergem, J.A., Bexkens, A., Huizenga, H.M., 2016. Risky decision making in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A meta-regression analysis. *Clin Psychol Rev* 45, 1-16.

Demontis, D., Walters, R.K., Martin, J., Mattheisen, M., Als, T.D., Agerbo, E., Baldursson, G., Belliveau, R., Bybjerg-Grauholt, J., Baekvad-Hansen, M., Cerrato, F., Chambert, K., Churchhouse, C., Dumont, A., Eriksson, N., Gandal, M., Goldstein, J.I., Grasby, K.L., Grove, J., Gudmundsson, O.O., Hansen, C.S., Hauberg, M.E., Hollegaard, M.V., Howrigan, D.P., Huang, H., Maller, J.B., Martin, A.R., Martin, N.G., Moran, J., Pallesen, J., Palmer, D.S., Pedersen, C.B., Pedersen, M.G., Poterba, T., Poulsen, J.B., Ripke, S., Robinson, E.B., Satterstrom, F.K., Stefansson, H., Stevens, C., Turley, P., Walters, G.B., Won, H., Wright, M.J., Consortium, A.W.G.o.t.P.G., Early, L., Genetic Epidemiology, C., andMe Research, T., Andreassen, O.A., Asherson, P., Burton, C.L., Boomsma, D.I., Cormand, B., Dalsgaard, S., Franke, B., Gelernter, J., Geschwind, D., Hakonarson, H., Haavik, J., Kranzler, H.R., Kuntsi, J., Langley, K., Lesch, K.P., Middeldorp, C., Reif, A., Rohde, L.A., Roussos, P., Schachar, R., Sklar, P., Sonuga-Barke, E.J.S., Sullivan, P.F., Thapar, A., Tung, J.Y., Waldman, I.D., Medland, S.E., Stefansson, K., Nordentoft, M., Hougaard, D.M., Werge, T., Mors, O., Mortensen, P.B., Daly, M.J., Faraone, S.V., Borglum, A.D., Neale, B.M., 2019. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nat Genet* 51, 63-75.

Dey, M., Paz Castro, R., Haug, S., Schaub, M.P., 2019. Quality of life of parents of mentally-ill children: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Psychiatr Sci* 28, 563-577.

Dobrosavljevic, M., Solares, C., Cortese, S., Andershed, H., Larsson, H., 2020. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 118, 282-289.

Dong, T., Hu, W., Zhou, X., Lin, H., Lan, L., Hang, B., Lv, W., Geng, Q., Xia, Y., 2018. Prenatal Exposure to Maternal Smoking during Pregnancy and Attention-deficit/hyperactivity Disorder in Offspring: A Meta-analysis. *Reproductive Toxicology* 76, 63-70.

Doshi, J.A., Hodgkins, P., Kahle, J., Sikirica, V., Cangelosi, M.J., Setyawan, J., Erder, M.H., Neumann, P.J., 2012. Economic impact of childhood and adult attention-deficit/hyperactivity disorder in the United States. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 51, 990-1002.e1002.

- DosReis, S., Barksdale, C.L., Sherman, A., Maloney, K., Charach, A., 2010. Stigmatizing experiences of parents of children with a new diagnosis of ADHD. *Psychiatr Serv* 61, 811-816.
- Dovis, S., Van der Oord, S., Wiers, R.W., Prins, P.J., 2015. Improving Executive Functioning in Children with ADHD: Training Multiple Executive Functions within the Context of a Computer Game. A Randomized Double-Blind Placebo Controlled Trial. *PLoS One* 10, e0121651.
- Du Rietz, E., Jangmo, A., Kuja-Halkola, R., Chang, Z., D'Onofrio, B.M., Ahnemark, E., Werner-Kiechle, T., Larsson, H., 2020. Trajectories of healthcare utilization and costs of psychiatric and somatic multimorbidity in adults with childhood ADHD: a prospective register-based study [Epub ahead of print]. *J Child Psychol Psychiatry* 61, 959-968.
- Duh-Leong, C., Fuller, A., Brown, N.M., 2020. Associations Between Family and Community Protective Factors and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Outcomes Among US Children. *J Dev Behav Pediatr* 41, 1-8.
- Ellis, P.D., 2010. Essential Guide to Effect Sizes. 41.
- Engel, S.M., Villanger, G.D., Nethery, R.C., Thomsen, C., Sakhi, A.K., Drover, S.S.M., Hoppin, J.A., Zeiner, P., Knudsen, G.P., Reichborn-Kjennerud, T., Herring, A.H., Aase, H., 2018. Prenatal Phthalates, Maternal Thyroid Function, and Risk of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in the Norwegian Mother and Child Cohort. *Environ Health Perspect* 126, 057004.
- Faraone, S.V., 2005. The scientific foundation for understanding attention-deficit/hyperactivity disorder as a valid psychiatric disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 14, 1-10.
- Faraone, S.V., Asherson, P., Banaschewski, T., Biederman, J., Buitelaar, J.K., Ramos-Quiroga, J.A., Rohde, L.A., Sonuga-Barke, E.J., Tannock, R., Franke, B., 2015. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers* 1, 15020.
- Faraone, S.V., Biederman, J., Mick, E., 2006. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med* 36, 159-165.
- Faraone, S.V., Biederman, J., Morley, C.P., Spencer, T.J., 2008. Effect of stimulants on height and weight: a review of the literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 47, 994-1009.
- Faraone, S.V., Biederman, J., Roe, C.M., 2002. Comparative efficacy of adderall and methylphenidate in attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analysis. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 22, 468-473.
- Faraone, S.V., Hess, J., Wilens, T., 2019a. Prevalence and Consequences of the Nonmedical Use of Amphetamine Among Persons Calling Poison Control Centers. *J Atten Disord* Vol. 23(11), 1219-1228.
- Faraone, S.V., Larsson, H., 2018. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 24, 562-575.
- Faraone, S.V., Rostain, A.L., Blader, J., Busch, B., Childress, A.C., Connor, D.F., Newcorn, J.H., 2019b. Practitioner Review: Emotional dysregulation in attention-deficit/hyperactivity disorder - implications for clinical recognition and intervention. *J Child Psychol Psychiatry* 60, 133-150.

Faraone, S.V., Rostain, A.L., Montano, C.B., Mason, O., Antshel, K.M., Newcorn, J.H., 2020. Systematic Review: Nonmedical Use of Prescription Stimulants: Risk Factors, Outcomes, and Risk Reduction Strategies. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 59, 100-112.

Faraone, S.V., Spencer, T., Aleardi, M., Pagano, C., Biederman, J., 2004. Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 54, 24-29.

Farsad-Naeimi, A., Asjodi, F., Omidian, M., Askari, M., Nouri, M., Pizarro, A.B., Daneshzad, E., 2020. Sugar consumption, sugar sweetened beverages and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med* 53, 102512.

Fayyad, J., Sampson, N.A., Hwang, I., Adamowski, T., Aguilar-Gaxiola, S., Al-Hamzawi, A., Andrade, L.H., Borges, G., de Girolamo, G., Floresco, S., Gureje, O., Haro, J.M., Hu, C., Karam, E.G., Lee, S., Navarro-Mateu, F., O'Neill, S., Pennell, B.E., Piazza, M., Posada-Villa, J., Ten Have, M., Torres, Y., Xavier, M., Zaslavsky, A.M., Kessler, R.C., 2017. The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Atten Defic Hyperact Disord* 9, 47-65.

Feldman, H.M., Reiff, M.I., 2014. Clinical practice. Attention deficit-hyperactivity disorder in children and adolescents. *N Engl J Med* 370, 838-846.

Fitzgerald, C., Dalsgaard, S., Nordentoft, M., Erlangsen, A., 2019. Suicidal behaviour among persons with attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry*, 1-6.

Fleming, M., Fitton, C.A., Steiner, M.F.C., McLay, J.S., Clark, D., King, A., Mackay, D.F., Pell, J.P., 2017.

Educational and Health Outcomes of Children Treated for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA Pediatr* 171, e170691.

Fletcher, J.M., 2014. The effects of childhood ADHD on adult labor market outcomes. *Health Econ* 23, 159-181.

Flisher, A.J., Hawkridge, S., 2013. Attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *South African Journal of Psychiatry* 19, 136-140.

Forns, J., Verner, M.A., Iszatt, N., Nowack, N., Bach, C.C., Vrijheid, M., Costa, O., Andiarena, A., Sovcikova, E., Høyer, B.B., Wittsiepe, J., Lopez-Espinosa, M.J., Ibarluzea, J., Hertz-Pannier, I., Toft, G., Stigum, H., Guxens, M., Liew, Z., Eggesbø, M., 2020. Early Life Exposure to Perfluoroalkyl Substances (PFAS) and ADHD: A Meta-Analysis of Nine European Population-Based Studies. *Environ Health Perspect* 128, 57002.

Franz, A.P., Bolat, G.U., Bolat, H., Matijasevich, A., Santos, I.S., Silveira, R.C., Procianoy, R.S., Rohde, L.A., Moreira-Maia, C.R., 2018. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Very Preterm/Very Low Birth Weight: A Meta-analysis. *Pediatrics* 141, e20171645.

Frazier, T.W., Demaree, H.A., Youngstrom, E.A., 2004. Meta-analysis of intellectual and neuropsychological test performance in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychology* 18, 543-555.

Froehlich, T.E., Lanphear, B.P., Auinger, P., Hornung, R., Epstein, J.N., Braun, J., Kahn, R.S., 2009. Association of tobacco and lead exposures with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 124, e1054-1063.

Ge, G.M., Leung, M.T.Y., Man, K.K.C., Leung, W.C., Ip, P., Li, G.H.Y., Wong, I.C.K., Kung, A.W.C., Cheung, C.L., 2020. Maternal thyroid dysfunction during pregnancy and the risk of adverse outcomes in the offspring: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*.

Ghirardi, L., Brikell, I., Kuja-Halkola, R., Freitag, C.M., Franke, B., Asherson, P., Lichtenstein, P., Larsson, H., 2018. The familial co-aggregation of ASD and ADHD: a register-based cohort study. *Mol Psychiatry* 23, 257-262.

Ghirardi, L., Chen, Q., Chang, Z., Kuja-Halkola, R., Skoglund, C., Quinn, P.D., D'Onofrio, B.M., Larsson, H., 2020. Use of medication for attention-deficit/hyperactivity disorder and risk of unintentional injuries in children and adolescents with co-occurring neurodevelopmental disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 61, 140-147.

Goodlad, J.K., Marcus, D.K., Fulton, J.J., 2013. Lead and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) symptoms: A meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 33, 417-425.

Graham, J., Banaschewski, T., Buitelaar, J., Coghill, D., Danckaerts, M., Dittmann, R.W., Dopfner, M., Hamilton, R., Hollis, C., Holtmann, M., Hulpe-Wette, M., Lecendreux, M., Rosenthal, E., Rothenberger, A., Santosh, P., Sergeant, J., Simonoff, E., Sonuga-Barke, E., Wong, I.C., Zuddas, A., Steinhausen, H.C., Taylor, E., European Guidelines, G., 2011. European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 20, 17-37.

Graziano, P.A., Garcia, A., 2016. Attention-deficit hyperactivity disorder and children's emotion dysregulation: A meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 46, 106-123.

Groenman, A.P., Janssen, T.W.P., Oosterlaan, J., 2017. Childhood Psychiatric Disorders as Risk Factor for Subsequent Substance Abuse: A Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 56, 556-569.

Grunblatt, E., Nemoda, Z., Werling, A.M., Roth, A., Angyal, N., Tarnok, Z., Thomsen, H., Peters, T., Hinney, A., Hebebrand, J., Lesch, K.P., Romanos, M., Walitza, S., 2019a. The involvement of the canonical Wnt-signaling receptor LRP5 and LRP6 gene variants with ADHD and sexual dimorphism: Association study and meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 180, 365-376.

Grunblatt, E., Werling, A.M., Roth, A., Romanos, M., Walitza, S., 2019b. Association study and a systematic meta-analysis of the VNTR polymorphism in the 3'-UTR of dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder. *J Neural Transm (Vienna)* 126, 517-529.

Gudjonsson, G.H., Sigurdsson, J.F., Sigfusdottir, I.D., Asgeirsdottir, B.B., Gonzalez, R.A., Young, S., 2016. A national epidemiological study investigating risk factors for police interrogation and false confession among juveniles and young persons. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 51, 359-367.

Guo, N.W., Lin, C.L., Lin, C.W., Huang, M.T., Chang, W.L., Lu, T.H., Lin, C.J., 2016. Fracture risk and correlating factors of a pediatric population with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide matched study. *J Pediatr Orthop B* 25, 369-374.

- Hart, H., Radua, J., Nakao, T., Mataix-Cols, D., Rubia, K., 2013. Meta-analysis of Functional Magnetic Resonance Imaging Studies of Inhibition and Attention in Attention-deficit/Hyperactivity Disorder: Exploring Task-Specific, Stimulant Medication, and Age Effects. *JAMA Psychiatry* 70, 185-198.
- Hawkey, E., Nigg, J.T., 2014. Omega-3 fatty acid and ADHD: Blood level analysis and meta-analytic extension of supplementation trials. *Clin Psychol Rev* 34, 496-505.
- Hegvik, T.A., Instanes, J.T., Haavik, J., Klungsoyr, K., Engeland, A., 2018. Associations between attention-deficit/hyperactivity disorder and autoimmune diseases are modified by sex: a population-based cross-sectional study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 27, 663-675.
- Hilgard, D., Konrad, K., Meusers, M., Bartus, B., Otto, K.P., Lepler, R., Schober, E., Bollow, E., Holl, R.W., 2017. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder and type 1 diabetes in children and adolescents: Analysis based on the multicentre DPV registry. *Pediatr Diabetes* 18, 706-713.
- Ho, J.D., Sheu, J.J., Kao, Y.W., Shia, B.C., Lin, H.C., 2020. Associations between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Ocular Abnormalities in Children: A Population-based Study. *Ophthalmic Epidemiol* 27, 194-199.
- Hoffmann, H., 1990. Der Struwwelpeter : oder lustige Geschichten und drollige Bilder für Kinder von 3 bis 6 Jahren. J.F. Schreiber, Esslingen
- Hollis, C., Chen, Q., Chang, Z., Quinn, P.D., Viktorin, A., Lichtenstein, P., D'Onofrio, B., Landén, M., Larsson, H., 2019. Methylphenidate and the risk of psychosis in adolescents and young adults: a population-based cohort study. *The Lancet Psychiatry* 6, 651-658.
- Holmskov, M., Storebo, O.J., Moreira-Maia, C.R., Ramstad, E., Magnusson, F.L., Krogh, H.B., Groth, C., Gillies, D., Zwi, M., Skoog, M., Gluud, C., Simonsen, E., 2017. Gastrointestinal adverse events during methylphenidate treatment of children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis of randomised clinical trials. *PLoS One* 12, e0178187.
- Hong, M., Park, B., Lee, S.M., Bahn, G.H., Kim, M.J., Park, S., Oh, I.H., Park, H., 2020. Economic Burden and Disability-Adjusted Life Years (DALYs) of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Atten Disord* 24, 823-829.
- Hoogman, M., Bralten, J., Hibar, D.P., Mennes, M., Zwiers, M.P., Schweren, L.S.J., van Hulzen, K.J.E., Medland, S.E., Shumskaya, E., Jahanshad, N., Zeeuw, P., Szekely, E., Sudre, G., Wolfers, T., Onnink, A.M.H., Dammers, J.T., Mostert, J.C., Vives-Gilabert, Y., Kohls, G., Oberwelland, E., Seitz, J., Schulte-Ruther, M., Ambrosino, S., Doyle, A.E., Hovik, M.F., Dramsdahl, M., Tamm, L., van Erp, T.G.M., Dale, A., Schork, A., Conzelmann, A., Zierhut, K., Baur, R., McCarthy, H., Yoncheva, Y.N., Cubillo, A., Chantiluke, K., Mehta, M.A., Paloyelis, Y., Hohmann, S., Baumeister, S., Bramati, I., Mattos, P., Tovar-Moll, F., Douglas, P., Banaschewski, T., Brandeis, D., Kuntsi, J., Asherson, P., Rubia, K., Kelly, C., Martino, A.D., Milham, M.P., Castellanos, F.X., Frodl, T., Zentis, M., Lesch, K.P., Reif, A., Pauli, P., Jernigan, T.L., Haavik, J., Plessen, K.J., Lundervold, A.J., Hugdahl, K., Seidman, L.J., Biederman, J., Rommelse, N., Heslenfeld, D.J., Hartman, C.A., Hoekstra, P.J., Oosterlaan, J., Polier, G.V., Konrad, K., Vilarroya, O., Ramos-Quiroga, J.A., Soliva, J.C., Durston, S., Buitelaar, J.K., Faraone, S.V., Shaw, P., Thompson, P.M., Franke, B., 2017. Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *Lancet Psychiatry* 4, 310-319.

Hoogman, M., Muetzel, R., Guimaraes, J.P., Shumskaya, E., Mennes, M., Zwiers, M.P., Jahanshad, N., Sudre, G., Wolfers, T., Earl, E.A., Soliva Vila, J.C., Vives-Gilabert, Y., Khadka, S., Novotny, S.E., Hartman, C.A., Heslenfeld, D.J., Schweren, L.J.S., Ambrosino, S., Oranje, B., de Zeeuw, P., Chaim-Avancini, T.M., Rosa, P.G.P., Zanetti, M.V., Malpas, C.B., Kohls, G., von Polier, G.G., Seitz, J., Biederman, J., Doyle, A.E., Dale, A.M., van Erp, T.G.M., Epstein, J.N., Jernigan, T.L., Baur-Streubel, R., Ziegler, G.C., Zierhut, K.C., Schrantee, A., Hovik, M.F., Lundervold, A.J., Kelly, C., McCarthy, H., Skokauskas, N., O'Gorman Tuura, R.L., Calvo, A., Lera-Miguel, S., Nicolau, R., Chantiluke, K.C., Christakou, A., Vance, A., Cercignani, M., Gabel, M.C., Asherson, P., Baumeister, S., Brandeis, D., Hohmann, S., Bramati, I.E., Tovar-Moll, F., Fallgatter, A.J., Kardatzki, B., Schwarz, L., Anikin, A., Baranov, A., Gogberashvili, T., Kapilushniy, D., Solovieva, A., El Marroun, H., White, T., Karkashadze, G., Namazova-Baranova, L., Ethofer, T., Mattos, P., Banaschewski, T., Coghill, D., Plessen, K.J., Kuntsi, J., Mehta, M.A., Paloyelis, Y., Harrison, N.A., Bellgrove, M.A., Silk, T.J., Cubillo, A.I., Rubia, K., Lazaro, L., Brem, S., Walitza, S., Frodl, T., Zentis, M., Castellanos, F.X., Yoncheva, Y.N., Haavik, J., Reneman, L., Conzelmann, A., Lesch, K.P., Pauli, P., Reif, A., Tamm, L., Konrad, K., Oberwelland Weiss, E., Busatto, G.F., Louza, M.R., Durston, S., Hoekstra, P.J., Oosterlaan, J., Stevens, M.C., Ramos-Quiroga, J.A., Vilarroya, O., Fair, D.A., Nigg, J.T., Thompson, P.M., Buitelaar, J.K., Faraone, S.V., Shaw, P., Tiemeier, H., Bralten, J., Franke, B., 2019. Brain Imaging of the Cortex in ADHD: A Coordinated Analysis of Large-Scale Clinical and Population-Based Samples. *Am J Psychiatry* 176, 531-542.

Horton-Salway, M., 2013. Gendering attention deficit hyperactivity disorder: a discursive analysis of UK newspaper stories. *J Health Psychol* 18, 1085-1099.

Hua, M.H., Huang, K.L., Hsu, J.W., Bai, Y.M., Su, T.P., Tsai, S.J., Li, C.T., Lin, W.C., Chen, T.J., Chen, M.H., 2020. Early Pregnancy Risk Among Adolescents With ADHD: A Nationwide Longitudinal Study. *J Atten Disord*, 1087054719900232.

Huang, A., Wu, K., Cai, Z., Lin, Y., Zhang, X., Huang, Y., 2020. Association between postnatal second-hand smoke exposure and ADHD in children: a systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int*.

Huang, K.L., Wei, H.T., Hsu, J.W., Bai, Y.M., Su, T.P., Li, C.T., Lin, W.C., Tsai, S.J., Chang, W.H., Chen, T.J., Chen, M.H., 2018. Risk of suicide attempts in adolescents and young adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a nationwide longitudinal study. *Br J Psychiatry* 212, 234-238.

Huang, L., Wang, Y., Zhang, L., Zheng, Z., Zhu, T., Qu, Y., Mu, D., 2017. Maternal Smoking and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring: A Meta-analysis. *Pediatrics*, e20172465.

Humphreys, K.L., Eng, T., Lee, S.S., 2013. Stimulant Medication and Substance Use Outcomes: A Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 1-9.

Huybrechts, K.F., Broms, G., Christensen, L.B., Einarsdottir, K., Engeland, A., Furu, K., Gissler, M., Hernandez-Diaz, S., Karlsson, P., Karlstad, O., Kieler, H., Lahesmaa-Korpinen, A.M., Mogun, H., Norgaard, M., Reutfors, J., Sorensen, H.T., Zoega, H., Bateman, B.T., 2018. Association Between Methylphenidate and Amphetamine Use in Pregnancy and Risk of Congenital Malformations: A Cohort Study From the International Pregnancy Safety Study Consortium. *JAMA Psychiatry* 75, 167-175.

Jackson, J.N., MacKillop, J., 2016. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Monetary Delay Discounting: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 1, 316-325.

Jangmo, A., Stalhandske, A., Chang, Z., Chen, Q., Almqvist, C., Feldman, I., Bulik, C.M., Lichtenstein, P., D'Onofrio, B., Kuja-Halkola, R., Larsson, H., 2019. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, School Performance, and Effect of Medication. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 58, 423-432.

Jenabi, E., Bashirian, S., Khazaei, S., Basiri, Z., 2019. The maternal pre-pregnancy BMI and the risk of ADHD among children and adolescents: A systematic review and meta-Analysis. *Korean J Pediatr.*

Jennum, P., Hastrup, L.H., Ibsen, R., Kjellberg, J., Simonsen, E., 2020. Welfare consequences for people diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A matched nationwide study in Denmark. *Eur Neuropsychopharmacol* 37, 29-38.

Ji, J., Chen, T., Sundquist, J., Sundquist, K., 2018. Type 1 Diabetes in Parents and Risk of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring: A Population-Based Study in Sweden. *Diabetes Care* 41, 770-774.

Joelsson, P., Chudal, R., Talati, A., Suominen, A., Brown, A.S., Sourander, A., 2016. Prenatal smoking exposure and neuropsychiatric comorbidity of ADHD: a finnish nationwide population-based cohort study. *BMC Psychiatry* 16, 306.

Kapellen, T.M., Reimann, R., Kiess, W., Kostev, K., 2016. Prevalence of medically treated children with ADHD and type 1 diabetes in Germany - Analysis of two representative databases. *J Pediatr Endocrinol Metab* 29, 1293-1297.

Katusic, M.Z., Voigt, R.G., Colligan, R.C., Weaver, A.L., Homan, K.J., Barbaresi, W.J., 2011. Attention-deficit hyperactivity disorder in children with high intelligence quotient: results from a population-based study. *J Dev Behav Pediatr* 32, 103-109.

Keilow, M., Holm, A., Fallesen, P., 2018. Medical treatment of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and children's academic performance. *PLoS One* 13, e0207905.

Keilow, M., Wu, C., Obel, C., 2020. Cumulative social disadvantage and risk of attention deficit hyperactivity disorder: Results from a nationwide cohort study. *SSM Popul Health* 10, 100548.

Kennedy, M., Kreppner, J., Knights, N., Kumsta, R., Maughan, B., Golm, D., Rutter, M., Schlotz, W., Sonuga-Barke, E.J., 2016. Early severe institutional deprivation is associated with a persistent variant of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: clinical presentation, developmental continuities and life circumstances in the English and Romanian Adoptees study. *J Child Psychol Psychiatry* 57, 1113-1125.

Kidwell, K.M., Van Dyk, T.R., Lundahl, A., Nelson, T.D., 2015. Stimulant Medications and Sleep for Youth With ADHD: A Meta-analysis. *Pediatrics* 136, 1144-1153.

King, S.A., Casavant, M.J., Spiller, H.A., Hodges, N.L., Chounthirath, T., Smith, G.A., 2018. Pediatric ADHD Medication Exposures Reported to US Poison Control Centers. *Pediatrics* 141,

- Kirova, A.M., Kelberman, C., Storch, B., DiSalvo, M., Woodworth, K.Y., Faraone, S.V., Biederman, J., 2019. Are subsyndromal manifestations of attention deficit hyperactivity disorder morbid in children? A systematic qualitative review of the literature with meta-analysis. *Psychiatry Res* 274, 75-90.
- Knouse, L.E., Teller, J., Brooks, M.A., 2017. Meta-analysis of cognitive-behavioral treatments for adult ADHD. *J Consult Clin Psychol* 85, 737-750.
- Kohler-Forsberg, O., Petersen, L., Gasse, C., Mortensen, P.B., Dalsgaard, S., Yolken, R.H., Mors, O., Benros, M.E., 2019. A Nationwide Study in Denmark of the Association Between Treated Infections and the Subsequent Risk of Treated Mental Disorders in Children and Adolescents. *JAMA Psychiatry* 76, 271-279.
- Kooij, J.J.S., Bijlenga, D., Salerno, L., Jaeschke, R., Bitter, I., Balazs, J., Thome, J., Dom, G., Kasper, S., Nunes Filipe, C., Stes, S., Mohr, P., Leppamaki, S., Casas, M., Bobes, J., McCarthy, J.M., Richarte, V., Kjems Philipsen, A., Pehlivanidis, A., Niemela, A., Styr, B., Semerci, B., Bolea-Alamanac, B., Edvinsson, D., Baeyens, D., Wynchank, D., Sobanski, E., Philipsen, A., McNicholas, F., Caci, H., Mihailescu, I., Manor, I., Dobrescu, I., Saito, T., Krause, J., Fayyad, J., Ramos-Quiroga, J.A., Foeken, K., Rad, F., Adamou, M., Ohlmeier, M., Fitzgerald, M., Gill, M., Lensing, M., Motavalli Mukaddes, N., Brudkiewicz, P., Gustafsson, P., Tani, P., Oswald, P., Carpentier, P.J., De Rossi, P., Delorme, R., Markovska Simoska, S., Pallanti, S., Young, S., Bejerot, S., Lehtonen, T., Kustow, J., Muller-Sedgwick, U., Hirvikoski, T., Pironti, V., Ginsberg, Y., Felegyhazy, Z., Garcia-Portilla, M.P., Asherson, P., 2019. Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. *Eur Psychiatry* 56, 14-34.
- Koren, G., Barer, Y., Ornoy, A., 2020. Fetal safety of methylphenidate-A scoping review and meta analysis. *Reprod Toxicol* 93, 230-234.
- Korrel, H., Mueller, K.L., Silk, T., Anderson, V., Sciberras, E., 2017. Research Review: Language problems in children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder - a systematic meta-analytic review. *J Child Psychol Psychiatry* 58, 640-654.
- Kramer, P.D.F., Pollnow, D.M.e.P.H., 1932. Über eine hyperkinetische Erkrankung im Kindesalter. pp. 21–40. *European Neurology* 82, 21-40.
- Lafora, G.R., 1917. Los Niños Mentalmente Anormales. Madrid, 1917.
- Lange, K.W., Reichl, S., Lange, K.M., Tucha, L., Tucha, O., 2010. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord* 2, 241-255.
- Larsson, H., Chang, Z., D'Onofrio, B.M., Lichtenstein, P., 2014a. The heritability of clinically diagnosed attention deficit hyperactivity disorder across the lifespan. *Psychol Med* 44, 2223-2239.
- Larsson, H., Sariasan, A., Langstrom, N., D'Onofrio, B., Lichtenstein, P., 2014b. Family income in early childhood and subsequent attention deficit/hyperactivity disorder: a quasi-experimental study. *J Child Psychol Psychiatry* 55, 428-435.
- Le, H.H., Hodgkins, P., Postma, M.J., Kahle, J., Sikirica, V., Setyawan, J., Erder, M.H., Doshi, J.A., 2014. Economic impact of childhood/adolescent ADHD in a European setting: the Netherlands as a reference case. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 23, 587-598.

- Lebowitz, M.S., 2016. Stigmatization of ADHD: A Developmental Review. *J Atten Disord* 20, 199-205.
- Lebwohl, B., Haggård, L., Emilsson, L., Söderling, J., Roelstraete, B., Butwicka, A., Green, P.H., Ludvigsson, J.F., 2020. Psychiatric disorders in patients with a diagnosis of celiac disease during childhood from 1973 to 2016. *Clin Gastroenterol Hepatol*.

Lee, P.H., Anttila, V., Won, H., Feng, Y.-C.A., Rosenthal, J., Zhu, Z., Tucker-Drob, E.M., Nivard, M.G., Grotzinger, A.D., Posthuma, D., Wang, M.M.J., Yu, D., Stahl, E., Walters, R.K., Anney, R.J.L., Duncan, L.E., Belanger, S., Luykx, J., Kranzler, H., Keski-Rahkonen, A., Cook, E.H., Kirov, G., Coppola, G., Kaprio, J., Zai, C.C., Hoekstra, P.J., Banaschewski, T., Rohde, L.A., Sullivan, P.F., Franke, B., Daly, M.J., Bulik, C.M., Lewis, C.M., McIntosh, A.M., Donovan, M.C., Zheutlin, A., Andreassen, O.A., Borglum, A.D., Breen, G., Edenberg, H.J., Fanous, A.H., Faraone, S.V., Gelernter, J., Mathews, C.A., Mattheisen, M., Mitchell, K., Neale, M.C., Nurnberger, J.I., Ripke, S., Santangelo, S.L., Scharf, J.M., Stein, M.B., Thornton, L.M., Walters, J.T.R., Wray, N.R., Geschwind, D.H., Neale, B., Kendler, K.S., Smoller, J.W., 2019. Genome wide meta-analysis identifies genomic relationships, novel loci, and pleiotropic mechanisms across eight psychiatric disorders. *bioRxiv*, 528117.

Lee PH, A.V., Won H, Feng YA, Rosenthal J, Zhu Z, Tucker-Drob EM, Nivard MG, Grotzinger AD, Posthuma D, Wang MM, Yu D, Stahl EA, Walters RK, Anney RJL, Duncan LE, Ge T, Adolfsson R, Banaschewski T, Belanger S, Cook EH, Coppola G, Derkx EM, Hoekstra PJ, Kaprio J, Keski-Rahkonen A, Kirov G, Kranzler HR, Luykx JJ, Rohde LA, Zai CC, Agerbo E, Arranz MJ, Asherson P, Bækvad-Hansen M, Baldursson G, Bellgrove M, Belliveau RA Jr, Buitelaar J, Burton CL, Bybjerg-Grauholt J, Casas M, Cerrato F, Chambert K, Churchhouse C, Cormand B, Crosbie J, Dalsgaard S, Demontis D, Doyle AE, Dumont A, Elia J, Grove J, Gudmundsson OO, Haavik J, Hakonarson H, Hansen CS, Hartman CA, Hawi Z, Hervás A, Hougaard DM, Howrigan DP, Huang H, Kuntsi J, Langley K, Lesch KP, Leung PWL, Loo SK, Martin J, Martin AR, McGough JJ, Medland SE, Moran JL, Mors O, Mortensen PB, Oades RD, Palmer DS, Pedersen CB, Pedersen MG, Peters T, Poterba T, Poulsen JB, Ramos-Quiroga JA, Reif A, Ribasés M, Rothenberger A, Rovira P, Sánchez-Mora C, Satterstrom FK, Schachar R, Artigas MS, Steinberg S, Stefansson H, Turley P, Walters GB, Werge T, Zayats T, Arking DE, Bettella F, Buxbaum JD, Christensen JH, Collins RL, Coon H, De Rubeis S, Delorme R, Grice DE, Hansen TF, Holmans PA, Hope S, Hultman CM, Lee PH, A.V., Won H, Feng YA, Rosenthal J, Zhu Z, Tucker-Drob EM, Nivard MG, Grotzinger AD, Posthuma D, Wang MM, Yu D, Stahl EA, Walters RK, Anney RJL, Duncan LE, Ge T, Adolfsson R, Banaschewski T, Belanger S, Cook EH, Coppola G, Derkx EM, Hoekstra PJ, Kaprio J, Keski-Rahkonen A, Kirov G, Kranzler HR, Luykx JJ, Rohde LA, Zai CC, Agerbo E, Arranz MJ, Asherson P, Bækvad-Hansen M, Baldursson G, Bellgrove M, Belliveau RA Jr, Buitelaar J, Burton CL, Bybjerg-Grauholt J, Casas M, Cerrato F, Chambert K, Churchhouse C, Cormand B, Crosbie J, Dalsgaard S, Demontis D, Doyle AE, Dumont A, Elia J, Grove J, Gudmundsson OO, Haavik J, Hakonarson H, Hansen CS, Hartman CA, Hawi Z, Hervás A, Hougaard DM, Howrigan DP, Huang H, Kuntsi J, Langley K, Lesch KP, Leung PWL, Loo SK, Martin J, Martin AR, McGough JJ, Medland SE, Moran JL, Mors O, Mortensen PB, Oades RD, Palmer DS, Pedersen CB, Pedersen MG, Peters T, Poterba T, Poulsen JB, Ramos-Quiroga JA, Reif A, Ribasés M, Rothenberger A, Rovira P, Sánchez-Mora C, Satterstrom FK, Schachar R, Artigas MS, Steinberg S, Stefansson H, Turley P, Walters GB, Werge T, Zayats T, Arking DE, Bettella F, Buxbaum JD, Christensen JH, Collins RL, Coon H, De Rubeis S, Delorme R, Grice DE, Hansen TF, Holmans PA, Hope S, Hultman CM, 2020. Sleep in adults with autism spectrum disorder and attention deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis *Eur Neuropsychopharmacol* 38, 1-24.

Lukito, S., Norman, L., Carlisi, C., Radua, J., Hart, H., Simonoff, E., Rubia, K., 2020. Comparative meta-analyses of brain structural and functional abnormalities during cognitive control in

attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Psychol Med* 50, 894-919.

Maher, G.M., Dalman, C., O'Keeffe, G.W., Kearney, P.M., McCarthy, F.P., Kenny, L.C., Khashan, A.S., 2020. Association between preeclampsia and attention-deficit hyperactivity disorder: a population-based and sibling-matched cohort study. *Acta Psychiatr Scand.*

Maher, G.M., O'Keeffe, G.W., Kearney, P.M., Kenny, L.C., Dinan, T.G., Mattsson, M., Khashan, A.S., 2018. Association of Hypertensive Disorders of Pregnancy With Risk of Neurodevelopmental Disorders in Offspring: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 75, 809-819.

Man, K.K., Chan, E.W., Coghill, D., Douglas, I., Ip, P., Leung, L.P., Tsui, M.S., Wong, W.H., Wong, I.C., 2015. Methylphenidate and the risk of trauma. *Pediatrics* 135, 40-48.

Man, K.K., Coghill, D., Chan, E.W., Lau, W.C., Hollis, C., Liddle, E., Banaschewski, T., McCarthy, S., Neubert, A., Sayal, K., Ip, P., Wong, I.C., 2016. Methylphenidate and the risk of psychotic disorders and hallucinations in children and adolescents in a large health system. *Transl Psychiatry* 6, e956.

Man, K.K.C., Coghill, D., Chan, E.W., Lau, W.C.Y., Hollis, C., Liddle, E., Banaschewski, T., McCarthy, S., Neubert, A., Sayal, K., Ip, P., Schuemie, M.J., Sturkenboom, M., Sonuga-Barke, E., Buitelaar, J., Carucci, S., Zuddas, A., Kovshoff, H., Garas, P., Nagy, P., Inglis, S.K., Konrad, K., Hage, A., Rosenthal, E., Wong, I.C.K., 2017. Association of Risk of Suicide Attempts With Methylphenidate Treatment. *JAMA Psychiatry* 74, 1048-1055.

Maneeton, N., Maneeton, B., Woottiluk, P., Suttajit, S., Likhitsathian, S., Charnsil, C., Srisurapanont, M., 2015. Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of dexamethylphenidate versus placebo in child and adolescent ADHD: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatr Dis Treat* 11, 2943-2952.

Martin, J., Taylor, M.J., Rydell, M., Riglin, L., Eyre, O., Lu, Y., Lundstrom, S., Larsson, H., Thapar, A., Lichtenstein, P., 2018. Sex-specific manifestation of genetic risk for attention deficit hyperactivity disorder in the general population. *J Child Psychol Psychiatry* 59, 908-916.

Martinez-Badia, J., Martinez-Raga, J., 2015. Who says this is a modern disorder? The early history of attention deficit hyperactivity disorder. *World J Psychiatry* 5, 379-386.

Marx, I., Hacker, T., Yu, X., Cortese, S., Sonuga-Barke, E., 2018. ADHD and the Choice of Small Immediate Over Larger Delayed Rewards: A Comparative Meta-Analysis of Performance on Simple Choice-Delay and Temporal Discounting Paradigms. *J Atten Disord*, 1087054718772138.

McCabe, S.E., Veliz, P., Wilens, T.E., Schulenberg, J.E., 2017. Adolescents' Prescription Stimulant Use and Adult Functional Outcomes: A National Prospective Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 56, 226-233.e224.

McCarthy, S., Neubert, A., Man, K.K.C., Banaschewski, T., Buitelaar, J., Carucci, S., Coghill, D., Danckaerts, M., Falissard, B., Garas, P., Hage, A., Hollis, C., Inglis, S., Kovshoff, H., Liddle, E., Mechler, K., Nagy, P., Rosenthal, E., Schlack, R., Sonuga-Barke, E., Zuddas, A., Wong, I.C.K., 2018. Effects of long-term methylphenidate use on growth and blood pressure: results of the

German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). BMC Psychiatry 18, 327.

McCauley, H.L., Breslau, J.A., Saito, N., Miller, E., 2015. Psychiatric disorders prior to dating initiation and physical dating violence before age 21: findings from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 50, 1357-1365.

McGough, J.J., Sturm, A., Cowen, J., Tung, K., Salgari, G.C., Leuchter, A.F., Cook, I.A., Sugar, C.A., Loo, S.K., 2019. Double-Blind, Sham-Controlled, Pilot Study of Trigeminal Nerve Stimulation for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 58, 403-411.e403.

McLeod, J.D., Fettes, D.L., Jensen, P.S., Pescosolido, B.A., Martin, J.K., 2007. Public knowledge, beliefs, and treatment preferences concerning attention-deficit hyperactivity disorder. Psychiatr Serv 58, 626-631.

Melby-Lervag, M., Hulme, C., 2013. Is working memory training effective? A meta-analytic review. Dev Psychol 49, 270-291.

Micoulaud-Franchi, J.A., Geoffroy, P.A., Fond, G., Lopez, R., Bioulac, S., Philip, P., 2014. EEG neurofeedback treatments in children with ADHD: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. Front Hum Neurosci 8, 906.

Mohr-Jensen, C., Muller Bisgaard, C., Boldsen, S.K., Steinhause, H.C., 2019. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Childhood and Adolescence and the Risk of Crime in Young Adulthood in a Danish Nationwide Study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 58, 443-452.

Momany, A.M., Kamradt, J.M., Nikolas, M.A., 2018. A Meta-Analysis of the Association Between Birth Weight and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. J Abnorm Child Psychol 46, 1409-1426.

Montes, G., Halterman, J.S., 2007. Bullying among children with autism and the influence of comorbidity with ADHD: a population-based study. Ambul Pediatr 7, 253-257.

Morris, H.H., Escoll, P.J., Wexler, R., 1956. Aggressive Behavior Disorders of Childhood: A Follow-Up Study. Am J Psychiatry 112, 991-997.

Mueller, A.K., Fuermaier, A.B., Koerts, J., Tucha, L., 2012. Stigma in attention deficit hyperactivity disorder. Atten Defic Hyperact Disord 4, 101-114.

National Collaborating Centre for Mental Health, 2018. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults. British Psychological Society

Copyright (c) National Institute for Health and Care Excellence 2018., Leicester (UK).

National Institute for Health Care and Excellence, 2018. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management, March 14, 2018 ed. National Institute for Health Care and Excellence, United Kingdom.

Nazar, B.P., Bernardes, C., Peachey, G., Sergeant, J., Mattos, P., Treasure, J., 2016. The risk of eating disorders comorbid with attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. Int J Eat Disord 49, 1045-1057.

Nelson, L.D., Guskiewicz, K.M., Marshall, S.W., Hammeke, T., Barr, W., Randolph, C., McCrea, M.A., 2016. Multiple Self-Reported Concussions Are More Prevalent in Athletes With ADHD and Learning Disability. *Clin J Sport Med* 26, 120-127.

Neumarker, K.J., 2005. The Kramer-Pollnow syndrome: a contribution on the life and work of Franz Kramer and Hans Pollnow. *Hist Psychiatry* 16, 435-451.

Nielsen, P.R., Benros, M.E., Dalsgaard, S., 2017. Associations Between Autoimmune Diseases and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 56, 234-240.e231.

Nigg, J.T., Johnstone, J.M., Musser, E.D., Long, H.G., Willoughby, M.T., Shannon, J., 2016. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and being overweight/obesity: New data and meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 43, 67-79.

Nigg, J.T., Lewis, K., Edinger, T., Falk, M., 2012. Meta-analysis of attention-deficit/hyperactivity disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms, restriction diet, and synthetic food color additives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 51, 86-97 e88.

Nilsen, F.M., Tulve, N.S., 2020. A systematic review and meta-analysis examining the interrelationships between chemical and non-chemical stressors and inherent characteristics in children with ADHD. *Environ Res* 180, 108884.

Norman, L.J., Carlisi, C., Lukito, S., Hart, H., Mataix-Cols, D., Radua, J., Rubia, K., 2016. Structural and Functional Brain Abnormalities in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Obsessive-Compulsive Disorder: A Comparative Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 73, 815-825.

O'Neal, P., Robins, L.N., 1958. Childhood patterns predictive of adult schizophrenia: a 30-year follow-up study. *Am J Psychiatry* 115, 385-391.

Obel, C., Zhu, J.L., Olsen, J., Breining, S., Li, J., Gronborg, T.K., Gissler, M., Rutter, M., 2016. The risk of attention deficit hyperactivity disorder in children exposed to maternal smoking during pregnancy - a re-examination using a sibling design. *J Child Psychol Psychiatry* 57, 532-537.

Ostergaard, S.D., Dalsgaard, S., Faraone, S.V., Munk-Olsen, T., Laursen, T.M., 2017. Teenage Parenthood and Birth Rates for Individuals With and Without Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Cohort Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 56, 578-584 e573.

Ostergaard, S.D., Larsen, J.T., Dalsgaard, S., Wilens, T.E., Mortensen, P.B., Agerbo, E., Mors, O., Petersen, L., 2016. Predicting ADHD by Assessment of Rutter's Indicators of Adversity in Infancy. *PLoS One* 11, e0157352.

Ouyang, L., Fang, X., Mercy, J., Perou, R., Grosse, S.D., 2008. Attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and child maltreatment: a population-based study. *J Pediatr* 153, 851-856.

Palmer, E.D., Finger, S., 2001. An Early Description of ADHD (Inattentive Subtype): Dr Alexander Crichton and Mental Restlessness (1798). *Child Psychology and Psychiatry Review* 6, 66-73.

- Pan, Y.Q., Qiao, L., Xue, X.D., Fu, J.H., 2015. Association between ANKK1 (rs1800497) polymorphism of DRD2 gene and attention deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis. *Neurosci Lett* 590, 101-105.
- Park, J., Sohn, J.H., Cho, S.J., Seo, H.Y., Hwang, I.U., Hong, Y.C., Kim, K.N., 2020. Association between short-term air pollution exposure and attention-deficit/hyperactivity disorder-related hospital admissions among adolescents: A nationwide time-series study. *Environ Pollut* 266, 115369.
- Patros, C.H., Alderson, R.M., Kasper, L.J., Tarle, S.J., Lea, S.E., Hudec, K.L., 2016. Choice-impulsivity in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 43, 162-174.
- Patros, C.H.G., Tarle, S.J., Alderson, R.M., Lea, S.E., Arrington, E.F., 2019. Planning deficits in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A meta-analytic review of tower task performance. *Neuropsychology* 33, 425-444.
- Pauli-Pott, U., Mann, C., Becker, K., 2020. Do cognitive interventions for preschoolers improve executive functions and reduce ADHD and externalizing symptoms? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Child Adolesc Psychiatry*.
- Pearl, P.L., Weiss, R.E., Stein, M.A., 2001. Medical mimics. Medical and neurological conditions simulating ADHD. *Ann N Y Acad Sci* 931, 97-112.
- Pettersson, E., Lichtenstein, P., Larsson, H., Song, J., Agrawal, A., Borglum, A.D., Bulik, C.M., Daly, M.J., Davis, L.K., Demontis, D., Edenberg, H.J., Grove, J., Gelernter, J., Neale, B.M., Pardinas, A.F., Stahl, E., Walters, J.T.R., Walters, R., Sullivan, P.F., Posthuma, D., Polderman, T.J.C., 2019. Genetic influences on eight psychiatric disorders based on family data of 4 408 646 full and half-siblings, and genetic data of 333 748 cases and controls. *Psychol Med* 49, 1166-1173.
- Pievsky, M.A., McGrath, R.E., 2018. The Neurocognitive Profile of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Review of Meta-Analyses. *Arch Clin Neuropsychol* 33, 143-157.
- Pliszka, S., 2007. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46, 894-921.
- Pohlabeln, H., Rach, S., De Henauw, S., Eiben, G., Gwozdz, W., Hadjigeorgiou, C., Molnar, D., Moreno, L.A., Russo, P., Veidebaum, T., Pigeot, I., 2017. Further evidence for the role of pregnancy-induced hypertension and other early life influences in the development of ADHD: results from the IDEFICS study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 26, 957-967.
- Polanczyk, G.V., Willcutt, E.G., Salum, G.A., Kieling, C., Rohde, L.A., 2014. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol* 43, 434-442.
- Pozzi, M., Carnovale, C., Peeters, G., Gentili, M., Antoniazzi, S., Radice, S., Clementi, E., Nobile, M., 2018. Adverse drug events related to mood and emotion in paediatric patients treated for ADHD: A meta-analysis. *J Affect Disord* 238, 161-178.

Pringsheim, T., Hirsch, L., Gardner, D., Gorman, D.A., 2015. The pharmacological management of oppositional behaviour, conduct problems, and aggression in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, and conduct disorder: a systematic review and meta-analysis. Part 1: psychostimulants, alpha-2 agonists, and atomoxetine. *Can J Psychiatry* 60, 42-51.

Puri, B.K., Martins, J.G., 2014. Which polyunsaturated fatty acids are active in children with attention-deficit hyperactivity disorder receiving PUFA supplementation? A fatty acid validated meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 90, 179-189.

Ramos, A.A., Hamdan, A.C., Machado, L., 2020. A meta-analysis on verbal working memory in children and adolescents with ADHD. *Clin Neuropsychol* 34, 873-898.

Rimestad, M.L., Lambek, R., Zacher Christiansen, H., Hougaard, E., 2019. Short- and Long-Term Effects of Parent Training for Preschool Children With or at Risk of ADHD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Atten Disord* 23, 423-434.

Robins, E., Guze, S.B., 1970. Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 126, 983-987.

Rommelse, N., Antshel, K., Smeets, S., Greven, C., Hoogeveen, L., Faraone, S.V., Hartman, C.A., 2017. High intelligence and the risk of ADHD and other psychopathology. *Br J Psychiatry* 211, 359-364.

Ros, R., Graziano, P.A., 2018. Social Functioning in Children With or At Risk for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *J Clin Child Adolesc Psychol* 47, 213-235.

Rosenthal, R., Rosnow, R.L., 1984. Essentials of Behavioral Research: Methods and Data Analysis. 361.

Rubia, K., Alegria, A.A., Cubillo, A.I., Smith, A.B., Brammer, M.J., Radua, J., 2014. Effects of stimulants on brain function in attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 76, 616-628.

Ruiz-Goikoetxea, M., Cortese, S., Aznarez-Sanado, M., Magallon, S., Alvarez Zallo, N., Luis, E.O., de Castro-Manglano, P., Soutullo, C., Arrondo, G., 2018a. Risk of unintentional injuries in children and adolescents with ADHD and the impact of ADHD medications: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 84, 63-71.

Ruiz-Goikoetxea, M., Cortese, S., Magallon, S., Aznarez-Sanado, M., Alvarez Zallo, N., Luis, E.O., de Castro-Manglano, P., Soutullo, C., Arrondo, G., 2018b. Risk of poisoning in children and adolescents with ADHD: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 8, 7584.

Rydell, M., Lundstrom, S., Gillberg, C., Lichtenstein, P., Larsson, H., 2018. Has the attention deficit hyperactivity disorder phenotype become more common in children between 2004 and 2014? Trends over 10 years from a Swedish general population sample. *J Child Psychol Psychiatry* 59, 863-871.

Samea, F., Soluki, S., Nejati, V., Zarei, M., Cortese, S., Eickhoff, S.B., Tahmasian, M., Eickhoff, C.R., 2019. Brain alterations in children/adolescents with ADHD revisited: a neuroimaging meta-analysis of 96 structural and functional studies. *Neurosci Biobehav Rev*.

Sanchez, C., Barry, C., Sabhlok, A., Russell, K., Majors, A., Kollins, S., Fuemmeler, B., 2018. Maternal pre-pregnancy obesity and child neurodevelopmental outcomes: a meta-analysis. *Obesity Reviews* 19, 464-484.

Satterstrom, F.K., Walters, R.K., Singh, T., Wigdor, E.M., Lescai, F., Demontis, D., Kosmicki, J.A., Grove, J., Stevens, C., Bybjerg-Grauholt, J., Baekvad-Hansen, M., Palmer, D.S., Maller, J.B., Nordentoft, M., Mors, O., Robinson, E.B., Hougaard, D.M., Werge, T.M., Bo Mortensen, P., Neale, B.M., Borglum, A.D., Daly, M.J., 2019. Autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder have a similar burden of rare protein-truncating variants. *Nat Neurosci* 22, 1961-1965.

Schab, D.W., Trinh, N.H., 2004. Do artificial food colors promote hyperactivity in children with hyperactive syndromes? A meta-analysis of double-blind placebo-controlled trials. *J Dev Behav Pediatr* 25, 423-434.

Schoechlin, C., Engel, R.R., 2005. Neuropsychological performance in adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis of empirical data. *Arch Clin Neuropsychol* 20, 727-744.

Schoeman, R., Liebenberg, R., 2017. The South African Society of Psychiatrists/Psychiatry Management Group management guidelines for adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *The South African journal of psychiatry : SAJP : the journal of the Society of Psychiatrists of South Africa* 23, 1060-1060.

Schoenfelder, E.N., Faraone, S.V., Kollins, S.H., 2014. Stimulant treatment of ADHD and cigarette smoking: a meta-analysis. *Pediatrics* 133, 1070-1080.

Schwartz, S., Correll, C.U., 2014. Efficacy and safety of atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a comprehensive meta-analysis and metaregression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 53, 174-187.

Scionti, N., Cavallero, M., Zogmaister, C., Marzocchi, G.M., 2019. Is Cognitive Training Effective for Improving Executive Functions in Preschoolers? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychol* 10, 2812.

Sedky, K., Bennett, D.S., Carvalho, K.S., 2014. Attention deficit hyperactivity disorder and sleep disordered breathing in pediatric populations: A meta-analysis. *Sleep Med Rev* 18, 349-356.

Seixas, M., Weiss, M., Muller, U., 2012. Systematic review of national and international guidelines on attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychopharmacol* 26, 753-765.

Septier, M., Stordeur, C., Zhang, J., Delorme, R., Cortese, S., 2019. Association between suicidal spectrum behaviors and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 103, 109-118.

Shih, P., Huang, C.C., Pan, S.C., Chiang, T.L., Guo, Y.L., 2020. Hyperactivity disorder in children related to traffic-based air pollution during pregnancy. *Environ Res* 188, 109588.

Simon, V., Czobor, P., Balint, S., Meszaros, A., Bitter, I., 2009. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 194, 204-211.

Skoglund, C., Chen, Q., D'Onofrio, B.M., Lichtenstein, P., Larsson, H., 2014. Familial confounding of the association between maternal smoking during pregnancy and ADHD in offspring. *J Child Psychol Psychiatry* 55, 61-68.

Skoglund, C., Kopp Kallner, H., Skalkidou, A., Wikstrom, A.K., Lundin, C., Hesselman, S., Wikman, A., Sundstrom Poromaa, I., 2019. Association of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder With Teenage Birth Among Women and Girls in Sweden. *JAMA Netw Open* 2, e1912463.

Solberg, B.S., Halmoen, A., Engeland, A., Igland, J., Haavik, J., Klungsoyr, K., 2018. Gender differences in psychiatric comorbidity: a population-based study of 40 000 adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Acta Psychiatr Scand* 137, 176-186.

Solmi, M., Fornaro, M., Ostinelli, E.G., Zangani, C., Croatto, G., Monaco, F., Krinitzki, D., Fusar-Poli, P., Correll, C.U., 2020. Safety of 80 antidepressants, antipsychotics, anti-attention-deficit/hyperactivity medications and mood stabilizers in children and adolescents with psychiatric disorders: a large scale systematic meta-review of 78 adverse effects. *World Psychiatry* 19, 214-232.

Song, M., Dieckmann, N.F., Nigg, J.T., 2019. Addressing Discrepancies Between ADHD Prevalence and Case Identification Estimates Among U.S. Children Utilizing NSCH 2007-2012. *J Atten Disord* 23, 1691-1702.

Spencer, T.J., Brown, A., Seidman, L.J., Valera, E.M., Makris, N., Lomedico, A., Faraone, S.V., Biederman, J., 2013. Effect of psychostimulants on brain structure and function in ADHD: a qualitative literature review of magnetic resonance imaging-based neuroimaging studies. *J Clin Psychiatry* 74, 902-917.

Stein, M.A., 2008. Medical mimics and differential diagnosis in adult ADHD. *CNS Spectr* 13, 14-16.

Still, G., 1902a. The Goulstonian lectures on some abnormal physical conditions in children. Lecture 1. *Lancet*, 1008-0102, 1077-1082, 1163-1168.

Still, G., 1902b. The Goulstonian lectures on some abnormal psychical conditions in children. Lecture II. *Lancet* 1, 1077-1082.

Still, G., 1902c. The Goulstonian lectures on some abnormal psychical conditions in children. Lecture III. *Lancet* 1, 1163-1168.

Stojanovski, S., Felsky, D., Viviano, J.D., Shahab, S., Bangali, R., Burton, C.L., Devenyi, G.A., O'Donnell, L.J., Szatmari, P., Chakravarty, M.M., Ameis, S., Schachar, R., Voineskos, A.N., Wheeler, A.L., 2019. Polygenic Risk and Neural Substrates of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Youths With a History of Mild Traumatic Brain Injury. *Biol Psychiatry* 85, 408-416.

Storebo, O.J., Elmose Andersen, M., Skoog, M., Joost Hansen, S., Simonsen, E., Pedersen, N., Tendal, B., Callesen, H.E., Faltinsen, E., Gluud, C., 2019. Social skills training for attention deficit

hyperactivity disorder (ADHD) in children aged 5 to 18 years. Cochrane Database Syst Rev 6, Cd008223.

Storebø, O.J., Ramstad, E., Krogh, H.B., Nilausen, T.D., Skoog, M., Holmskov, M., Rosendal, S., Groth, C., Magnusson, F.L., Moreira-Maia, C.R., Gillies, D., Buch Rasmussen, K., Gauci, D., Zwi, M., Kirubakaran, R., Forsbøl, B., Simonsen, E., Gluud, C., 2015. Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Cochrane Database Syst Rev, Cd009885.

Strine, T.W., Lesesne, C.A., Okoro, C.A., McGuire, L.C., Chapman, D.P., Balluz, L.S., Mokdad, A.H., 2006. Emotional and behavioral difficulties and impairments in everyday functioning among children with a history of attention-deficit/hyperactivity disorder. Prev Chronic Dis 3, A52.

Su, C.C., Tsai, C.Y., Tsai, T.H., Tsai, I.J., 2019. Incidence and risk of attention-deficit hyperactivity disorder in children with amblyopia: A nationwide cohort study. Clin Exp Ophthalmol 47, 259-264.

Sucksdorff, M., Brown, A.S., Chudal, R., Surcel, H.M., Hinkka-Yli-Salomaki, S., Cheslack-Postava, K., Gyllenberg, D., Sourander, A., 2019. Maternal Vitamin D Levels and the Risk of Offspring Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 58(1), 8567(19)32232-4.

Sucksdorff, M., Lehtonen, L., Chudal, R., Suominen, A., Joelsson, P., Gissler, M., Sourander, A., 2015. Preterm Birth and Poor Fetal Growth as Risk Factors of Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder. Pediatrics 136, e599-608.

Sun, C.K., Tseng, P.T., Wu, C.K., Li, D.J., Chen, T.Y., Stubbs, B., Carvalho, A.F., Chen, Y.W., Lin, P.Y., Cheng, Y.S., Wu, M.K., 2019a. Therapeutic effects of methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in children with borderline intellectual functioning or intellectual disability: A systematic review and meta-analysis. Sci Rep 9, 15908.

Sun, S., Kuja-Halkola, R., Faraone, S.V., D'Onofrio, B.M., Dalsgaard, S., Chang, Z., Larsson, H., 2019b. Association of Psychiatric Comorbidity With the Risk of Premature Death Among Children and Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. JAMA Psychiatry 76, 1141-1149.

Sundquist, J., Ohlsson, H., Sundquist, K., Kendler, K.S., 2015. Attention-deficit/hyperactivity disorder and risk for drug use disorder: a population-based follow-up and co-relative study. Psychol Med 45, 977-983.

Sweeney, C.T., Sembower, M.A., Ertischek, M.D., Shiffman, S., Schnoll, S.H., 2013. Nonmedical use of prescription ADHD stimulants and preexisting patterns of drug abuse. J Addict Dis 32, 1-10.

Swensen, A.R., Birnbaum, H.G., Secnik, K., Marynchenko, M., Greenberg, P., Claxton, A., 2003. Attention-deficit/hyperactivity disorder: increased costs for patients and their families. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 42, 1415-1423.

Tamminga, H.G., Reneman, L., Huizenga, H.M., Geurts, H.M., 2016. Effects of methylphenidate on executive functioning in attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan: a meta-regression analysis. Psychol Med 46, 1791-1807.

Taylor, E., 2011. Antecedents of ADHD: a historical account of diagnostic concepts. *Atten Defic Hyperact Disord* 3, 69-75.

Taylor, E., Dopfner, M., Sergeant, J., Asherson, P., Banaschewski, T., Buitelaar, J., Coghill, D., Danckaerts, M., Rothenberger, A., Sonuga-Barke, E., Steinhausen, H.C., Zuddas, A., 2004. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder-first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 13, i7-i30.

Taylor, M.J., Martin, J., Lu, Y., Brikell, I., Lundstrom, S., Larsson, H., Lichtenstein, P., 2019. Association of Genetic Risk Factors for Psychiatric Disorders and Traits of These Disorders in a Swedish Population Twin Sample. *JAMA Psychiatry* 76, 280-289.

Thome, J., Ehli, A.C., Fallgatter, A.J., Krauel, K., Lange, K.W., Riederer, P., Romanos, M., Taurines, R., Tucha, O., Uzbekov, M., Gerlach, M., 2012. Biomarkers for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). A consensus report of the WFSBP task force on biological markers and the World Federation of ADHD. *World J Biol Psychiatry* 13, 379-400.

Tseng, J.J., Lin, C.H., Lin, M.C., 2020. Long-Term Outcomes of Pediatric Enterovirus Infection in Taiwan: A Population-Based Cohort Study. *Front Pediatr* 8, 285.

Tseng, P.T., Cheng, Y.S., Yen, C.F., Chen, Y.W., Stubbs, B., Whiteley, P., Carvalho, A.F., Li, D.J., Chen, T.Y., Yang, W.C., Tang, C.H., Chu, C.S., Yang, W.C., Liang, H.Y., Wu, C.K., Lin, P.Y., 2018. Peripheral iron levels in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 8, 788.

Tsujii, N., Okada, T., Usami, M., Kuwabara, H., Fujita, J., Negoro, H., Kawamura, M., Iida, J., Saito, T., 2020. Effect of Continuing and Discontinuing Medications on Quality of Life After Symptomatic Remission in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry* 81, 19r13015.

Tung, I., Li, J.J., Meza, J.I., Jezior, K.L., Kianmahd, J.S., Hentschel, P.G., O'Neil, P.M., Lee, S.S., 2016. Patterns of Comorbidity Among Girls With ADHD: A Meta-analysis. *Pediatrics* 138, e20160430.

Tylee, D.S., Sun, J., Hess, J.L., Tahir, M.A., Sharma, E., Malik, R., Worrall, B.B., Levine, A.J., Martinson, J.J., Nejentsev, S., Speed, D., Fischer, A., Mick, E., Walker, B.R., Crawford, A., Grant, S.F.A., Polychronakos, C., Bradfield, J.P., Sleiman, P.M.A., Hakonarson, H., Ellinghaus, E., Elder, J.T., Tsoi, L.C., Trembath, R.C., Barker, J.N., Franke, A., Dehghan, A., Team, a.M.R., Consortium, I.W.G.o.t.C., Consortium, M.C.o.t.I.S.G., Registry, N.T., Group, n.W., Consortium, O.C.a.T.S.W.G.o.t.P.G., Faraone, S.V., Glatt, S.J., 2018. Genetic correlations among psychiatric and immune-related phenotypes based on genome-wide association data. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 177, 641-657.

Tzeng, N.S., Chung, C.H., Lin, F.H., Yeh, C.B., Huang, S.Y., Lu, R.B., Chang, H.A., Kao, Y.C., Yeh, H.W., Chiang, W.S., Chou, Y.C., Tsao, C.H., Wu, Y.F., Chien, W.C., 2019. Risk of Dementia in Adults With ADHD: A Nationwide, Population-Based Cohort Study in Taiwan. *J Atten Disord* 23, 995-1006.

Vaa, T., 2014. ADHD and relative risk of accidents in road traffic: a meta-analysis. *Accid Anal Prev* 62, 415-425.

van der Schans, J., Aikman, B., de Vries, T.W., Hoekstra, P.J., Hak, E., 2017. Association Between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Asthma Among Adults: A Case-Control Study. *Chest* 151, 1406-1407.

van Hulzen, K.J.E., Scholz, C.J., Franke, B., Ripke, S., Klein, M., McQuillin, A., Sonuga-Barke, E.J., Group, P.A.W., Kelsoe, J.R., Landen, M., Andreassen, O.A., Group, P.G.C.B.D.W., Lesch, K.P., Weber, H., Faraone, S.V., Arias-Vasquez, A., Reif, A., 2017. Genetic Overlap Between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Bipolar Disorder: Evidence From Genome-wide Association Study Meta-analysis. *Biol Psychiatry* 82, 634-641.

Vidal Perera, A., 1907. Compendio de psiquiatría infantil 1st ed. Librería del Magisterio, Barcelona.

Vink, J.M., Schellekens, A., 2018. Relating addiction and psychiatric disorders. *Science* 361, 1323-1324.

Vysniauske, R., Verburgh, L., Oosterlaan, J., Molendijk, M.L., 2020. The Effects of Physical Exercise on Functional Outcomes in the Treatment of ADHD: A Meta-Analysis. *J Atten Disord* 24, 644-654.

Wang, H., Li, F., Miao, M., Yu, Y., Ji, H., Liu, H., Huang, R., Obel, C., Zhang, J., Li, J., 2020. Maternal spontaneous abortion and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: a population-based cohort study. *Hum Reprod* 35, 1211-1221.

Wang, L.J., Lee, S.Y., Chou, W.J., Lee, M.J., Tsai, C.S., Lee, T.L., Yang, C.J., Yang, K.C., Chen, C.K., Shyu, Y.C., 2019. Testicular Function After Long-Term Methylphenidate Treatment in Boys with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 29, 433-438.

Wang, Y., Huang, L., Zhang, L., Qu, Y., Mu, D., 2017. Iron Status in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 12, e0169145.

Weikard, M.A., 1799. Der philosophische Arzt. 3 Philosophische Arzeneykunst oder von Gebrechen der Sensationen, des Verstandes, und des Willens / von M.A. Weikard. in der Andreäischen Buchhandlung, Frankfurt am Main.

Willcutt, E.G., 2012. The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Neurotherapeutics* 9, 490-499.

Willcutt, E.G., Nigg, J.T., Pennington, B.F., Solanto, M.V., Rohde, L.A., Tannock, R., Loo, S.K., Carlson, C.L., McBurnett, K., Lahey, B.B., 2012. Validity of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes. *J Abnorm Psychol* 121, 991-1010.

Wolraich, M., Brown, L., Brown, R.T., DuPaul, G., Earls, M., Feldman, H.M., Ganiats, T.G., Kaplanek, B., Meyer, B., Perrin, J., Pierce, K., Reiff, M., Stein, M.T., Visser, S., 2011. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics* 128, 1007-1022.

World Health Organization, 2018. International statistical classification of diseases and related health problems (11th Revision).

Xu, G., Strathearn, L., Liu, B., Yang, B., Bao, W., 2018. Twenty-Year Trends in Diagnosed Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Among US Children and Adolescents, 1997-2016. *JAMA Netw Open* 1, e181471.

Yao, S., Kuja-Halkola, R., Martin, J., Lu, Y., Lichtenstein, P., Norring, C., Birgegard, A., Yilmaz, Z., Hubel, C., Watson, H., Baker, J., Almqvist, C., Thornton, L.M., Magnusson, P.K., Bulik, C.M., Larsson, H., 2019. Associations Between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Various Eating Disorders: A Swedish Nationwide Population Study Using Multiple Genetically Informative Approaches. *Biol Psychiatry* 86, 577-586.

Yeh, J.Y., Hou, T.Y., Tseng, W.T., Chen, V.C., Yang, Y.H., Kuo, T.Y., Weng, J.C., Lee, C.T., Chen, Y.L., Lee, M.J., 2020. Association Between Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Risk of Burn Injury: A Propensity-Matched Cohort Study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 16, 1249-1255.

Yi, Z., Jing, L., 2015. Prevention and treatment guidelines for attention deficit hyperactivity disorder (the 2nd edition). Peking University Medical Press, Beijing.

Young, S., Moss, D., Sedgwick, O., Fridman, M., Hodgkins, P., 2015. A meta-analysis of the prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in incarcerated populations. *Psychol Med* 45, 247-258.

Young, Z., Moghaddam, N., Tickle, A., 2020. The Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy for Adults With ADHD: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Atten Disord* 24, 875-888.

Ystrom, E., Gustavson, K., Brandlistuen, R.E., Knudsen, G.P., Magnus, P., Susser, E., Davey Smith, G., Stoltenberg, C., Suren, P., Haberg, S.E., Hornig, M., Lipkin, W.I., Nordeng, H., Reichborn-Kjennerud, T., 2017. Prenatal Exposure to Acetaminophen and Risk of ADHD. *Pediatrics* 140, e20163840.

Zang, Y., 2019. Impact of physical exercise on children with attention deficit hyperactivity disorders: Evidence through a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 98, e17980.

Zeng, Y., Tang, Y., Yue, Y., Li, W., Qiu, X., Hu, P., Tang, J., Wang, H., Yang, X., Qu, Y., Mu, D., 2019. Cumulative evidence for association of parental diabetes mellitus and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* S0149-7634(19)30721-3.

Zhang, J., Diaz-Roman, A., Cortese, S., 2018. Meditation-based therapies for attention-deficit/hyperactivity disorder in children, adolescents and adults: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Ment Health* 21, 87-94.

Zhang, L., Reif, A., Du Rietz, E., Lagerberg, T., Butwicka, A., D'Onofrio, B.M., Johnell, K., Pedersen, N.L., Larsson, H., Chang, Z., 2020a. Comedication and Polypharmacy With ADHD Medications in Adults: A Swedish Nationwide Study. *J Atten Disord*, 1087054720923725.

Zhang, M., Wang, C., Zhang, X., Song, H., Li, Y., 2020b. Association between exposure to air pollutants and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Health Res*, 1-13.

