

Guía de práctica clínica para el tratamiento farmacológico y psicológico de los pacientes adultos con trastorno por déficit de atención con hiperactividad y un diagnóstico comórbido de trastorno por uso de sustancias

Clinical practice guideline on pharmacological and psychological management of adult patients with attention deficit and hyperactivity disorder and comorbid substance use

RUTH CUNILL^{1*}, XAVIER CASTELLS^{1**}, ANA GONZÁLEZ-PINTO^{1***}, MANUEL ARROJO^{****}, MIQUEL BERNARDO^{*****}, PILAR A. SÁIZ^{*****}, GERARDO FLÓREZ^{*****}, MARTA TORRENS^{*****}, JUDIT TIRADO-MUÑOZ^{*****}, FRANCINA FONSECA^{*****}, BELÉN ARRANZ^{*}, MARINA GARRIGA^{*****}, JOSÉ MANUEL GOIKOLEA^{*****}, IÑAKI ZORRILLA^{**}, ELISARDO BECOÑA^{*****}, ANA LÓPEZ^{*****}, LUIS SAN^{*}.

¹ Estos autores han contribuido por igual a este trabajo.

* Parc Sanitari Sant Joan de Deu, CIBERSAM, Barcelona, España.

** Grupo de investigación TransLab, Departamento de Ciencias Médicas, Universitat de Girona, España.

*** Instituto de Investigación Sanitaria BIOARABA. OSI Araba. Hospital Universitario. CIBERSAM, UPV/EHU, Vitoria, España.

**** Servicio de Psiquiatría. EOXI de Santiago de Compostela, España.

***** Hospital Clinic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona, CIBERSAM, España.

***** Universidad de Oviedo, CIBERSAM, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA), Oviedo, España.

***** Unidad de Conductas Adictivas, Complejo Hospitalario de Ourense, CIBERSAM, Ourense, España.

***** Institut de Neuropsiquiatria i Adiccions (INAD)- Parc de Salut Mar, RTA, Barcelona, España.

***** Grupo de investigación en adicciones, IMIM-Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, Barcelona, España.

***** Unidad de Tabaquismo y Trastornos Adictivos. Facultad de Psicología. Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España.

Resumen

La evidencia actual confirma la alta comorbilidad entre el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y trastorno por uso de sustancias (TUS). Esta revisión resume las intervenciones farmacológicas y psicosociales que se han evaluado en pacientes con TDAH y TUS, y ofrece recomendaciones mediante el enfoque GRADE. Nuestros resultados sugieren: 1) En pacientes con TDAH y trastorno por uso de alcohol, la atomoxetina es recomendable para reducir los síntomas de TDAH (recomendación débil) y el *craving* de alcohol (recomendación débil). 2) En pacientes con TDAH y trastorno por uso de cannabis, la atomoxetina es recomendable para mejorar los síntomas de TDAH (recomendación débil), no para reducir el uso de cannabis (recomendación débil). 3) En pacientes con TDAH y trastorno por uso de cocaína, el metilfenidato no es recomendable para mejorar los síntomas de TDAH o para reducir el uso de cocaína (recomendación débil). 4) En pacientes con TDAH y trastorno por uso de nicotina, es recomendable el metilfenidato para mejorar los

Abstract

Substantial evidence has confirmed the high comorbidity between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and a substance use disorder (SUD). This review synthesizes the pharmacological and psychosocial interventions conducted in ADHD and SUDs, and provides clinical recommendations using the GRADE approach. Our results suggest: 1) In patients with ADHD and alcohol use, atomoxetine is recommended to reduce ADHD symptoms (weak recommendation) and alcohol craving (weak recommendation). 2) In patients with ADHD and cannabis use disorder, atomoxetine is recommended to improve ADHD symptoms (weak recommendation), not to reduce cannabis use (weak recommendation). 3) In patients with ADHD and cocaine use disorder, methylphenidate is not recommended to improve ADHD symptoms or to reduce cocaine use (weak recommendation). 4) In patients with ADHD and comorbid nicotine use disorder, methylphenidate is recommended to improve ADHD symptoms (weak recommendation). Psychostimulants,

Recibido: Mayo 2020; Aceptado: Marzo 2021.

Enviar correspondencia a:

Ana González-Pinto. Portal de Castilla 49, 1 izda., 01007, Vitoria, España.

E-mail: anapinto@telefonica.net

síntomas de TDAH (recomendación débil). Los psicoestimulantes, como metilfenidato o lisdexanfetamina, no son recomendables para reducir el uso de nicotina (recomendación débil). 5) Respecto de los pacientes con TDAH y cualquier TUS, el uso de los psicoestimulantes es recomendable para mejorar los síntomas de TDAH (recomendación débil), no para reducir el uso de sustancias (recomendación débil) o para mejorar la retención del tratamiento (recomendación fuerte). En estos pacientes, el uso de atomoxetina es recomendable para mejorar los síntomas de TDAH (recomendación débil), no para reducir el uso de sustancias (recomendación débil) o para mejorar la retención del tratamiento (recomendación fuerte). La atomoxetina y los psicoestimulantes parecen ser seguros en pacientes con cualquier TUS (recomendación fuerte). Nuestra revisión sugiere la necesidad de realizar más investigaciones en esta área y de estudios aleatorizados, multicéntricos y de mayor tamaño muestral para proporcionar más evidencia definitiva y concluyente.

Palabras clave: Trastorno por déficit de atención con hiperactividad; TDAH; uso de sustancias; cannabis; cocaína; alcohol; nicotina; psicoestimulantes; metilfenidato; lisdexanfetamina; atomoxetina.

La evidencia actual confirma la alta comorbilidad entre el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y el trastorno por uso de sustancias (TUS), con una estimación de la presencia de TDAH en casi uno de cada cuatro pacientes con TUS (van Emmerik-van Oortmerssen et al., 2012). Además, casi el 50% de pacientes adultos con TDAH pueden sufrir de un trastorno por uso de cannabis comórbido (Torgersen, Gjervan y Rasmussen, 2006), el 45% de trastorno por uso de alcohol (Biederman, Wilens, Mick, Faraone y Spencer, 1998), el 40% de dependencia a la nicotina (Pomerleau, Downey, Stelson y Pomerleau, 1995), el 21% de trastorno por uso de cocaína (Lambert y Hartsough, 1998) y el 30% de dependencia a otras drogas de abuso (Wilens, 2004).

No se entiende por completo el mecanismo de la asociación entre TUS y TDAH. La impulsividad se ha postulado como factor vinculante entre ambos trastornos, dado que el deterioro del control de la impulsividad, característico de los pacientes con TDAH, resultaría en un aumento del uso de sustancias y, por tanto, en mayor riesgo de desarrollar un TUS (Urcelay y Dalley, 2012). Los pacientes con TDAH también podrían automedicarse para mejorar los síntomas de TDAH (Khantzian, 1985; Wilens et al., 2007).

La presencia de TDAH impacta de manera negativa el TUS. Los pacientes con TDAH son más propensos a iniciar el uso de drogas a una edad temprana (Wilens, Biederman, Mick, Faraone y Spencer, 1997) y la gravedad de TUS es más elevado entre pacientes con TDAH (Pérez de Los Cobos et al., 2011), con un mayor riesgo de recaída y de abandono del tratamiento (Humfleet et al., 2005). Además, el uso de drogas en pacientes con TDAH aumenta la

such as methylphenidate or lisdexamfetamine dimesylate, are not recommended to reduce nicotine use (weak recommendation). 5) Regarding patients with ADHD and any SUD, the use of psychostimulants is recommended to improve ADHD symptoms (weak recommendation), not to reduce substance use (weak recommendation) or to improve retention to treatment (strong recommendation). In these patients, the use of atomoxetine is recommended to improve ADHD symptoms (weak recommendation), not to decrease substance use (weak recommendation) or to improve retention to treatment (strong recommendation). Atomoxetine and psychostimulants appear to be safe in patients with any SUD (strong recommendation). Our review suggests the need for more research in this area and for larger, multisite, randomized studies to provide more definite and conclusive evidence.

Keywords: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; ADHD; substance use; cannabis; cocaine; alcohol; nicotine; psychostimulants; methylphenidate; lisdexamfetamine dimesylate; atomoxetine.

conducta delictiva (Mannuzza et al., 2010) y el riesgo de sufrir accidentes mortales (Dalsgaard, Ostergaard, Leckman, Mortensen y Pedersen, 2015).

Aunque el arsenal terapéutico para el tratamiento de TDAH dispone de medicamentos efectivos, los pacientes con patología dual de TDAH y TUS rara vez reciben tratamiento en la práctica clínica con medicamentos para TDAH (Castells, Ramos-Quiroga, Bosch, Nogueira y Casas, 2011a; Castells et al., 2011b; Cunill y Castells, 2016a; Cunill, Castells, Tobias y Capellà, 2016b). Esto se debe posiblemente a que la evidencia disponible sobre la eficacia de los tratamientos farmacológicos de TDAH en pacientes con TUS comórbido es escasa y poco concluyente (Perez De Los Cobos, Siñol, Perez y Trujols, 2014), y también a la precaución de los médicos que recetan los tratamientos debido a la preocupación por los efectos euforizantes de los psicoestimulantes, el potencial riesgo de abuso (Wilens et al., 2008a) y a las dudas acerca de la seguridad de los estimulantes, particularmente del metilfenidato que puede aumentar los efectos secundarios cardiovasculares de la cocaína (Collins, Levin, Foltin, Kleber y Evans, 2006). Por tanto, dada la alta prevalencia de concurrencia de TDAH y TUS, en particular nicotina, cannabis, alcohol y cocaína, y los efectos negativos de esta patología dual, el manejo de estos pacientes requiere recomendaciones basadas en la evidencia.

Métodos

Formulación de preguntas clínicas

De acuerdo con los principios de la medicina basada en la evidencia, utilizamos la estructura PICO (Paciente-In-

tervención-Comparación-Outcome/resultados [Oxman, Schünemann y Fretheim, 2006; Guyatt et al., 2008]) para formular la siguiente pregunta de revisión: «¿Cuál es el efecto de una intervención farmacológica y/o psicológica para el tratamiento de pacientes adultos con TDAH y TUS?». La población objetivo de esta guía clínica era los pacientes mayores de 18 años diagnosticados con TDAH y TUS (incluidos cannabis, cocaína, alcohol y/o nicotina). No se incluyó el trastorno por consumo de opioides porque no se encontraron revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis o ensayos clínicos aleatorizados.

Búsqueda bibliográfica

Realizamos una búsqueda exhaustiva de la literatura en MEDLINE, PsycINFO, Embase, Scopus, Web of Science, Cochrane Library y Pubmed hasta mayo de 2018. Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda:

- Pubmed (psychological intervention)

((metaanalysis OR "meta analysis" OR "systematic review")) AND (((("behavioral therapy" OR therapy OR "cognitive therapy" OR "social skills" OR "contingency management" OR "time out" OR "reinforcement programs" OR "token economy" OR self-help OR "motivational interview" OR mindfulness OR "cue exposure" OR self-control OR psychoeducation OR psychotherapy))) AND (((("Attention Deficit Disorder with Hyperactivity"[Mesh] OR ADHD)) AND ("substance abuse" OR "substance dependence" OR "substance use" OR comorbidity OR misuse OR co-occur* OR coexist* OR concurren* OR "dual diagnosis" OR "dual disorder" OR "dual pathology" OR "Diagnosis, Dual (Psychiatry)"[Mesh])) AND ("Alcohol Drinking"[Mesh] OR "Drinking Behavior"[Mesh] OR "alcohol use" OR "alcohol abuse" OR "nicotine use" OR "Marijuana Abuse"[Mesh] OR "Marijuana Smoking"[Mesh] OR "cannabis use" OR "Cocaine-Related Disorders"[Mesh] OR "cocaine use" OR "cocaine abuse" OR "substance abuse")))).

- Límites: Young Adult: 19-44 years; Middle Aged: 45-64 years.
- Pubmed (exhaustive with systematic review and metaanalysis)

(((((("Attention Deficit Disorder with Hyperactivity"[Mesh] OR ADHD)) AND ("Alcohol Drinking"[Mesh] OR "Drinking Behavior"[Mesh] OR "alcohol use" OR "alcohol abuse" OR "nicotine use" OR "Marijuana Abuse"[Mesh] OR "Marijuana Smoking"[Mesh] OR "cannabis use" OR "Cocaine-Related Disorders"[Mesh] OR "cocaine use" OR "cocaine abuse" OR "substance abuse") AND ((adult[MeSH:noexp] OR middle age[MeSH])))) AND ((("substance abuse" OR "substance dependence" OR "substance use" OR comorbidity OR misuse OR co-occur* OR coexist* OR concurren* OR "dual diagnosis" OR "dual disorder" OR "dual pathology" OR "Diagnosis, Dual (Psychiatry)"[Mesh]) AND ((metaanalysis OR "meta analysis" OR "systematic review" OR systematic[sb])))).

- Límites: Young Adult: 19-44 years; Middle Aged: 45-64 years.

(((((("Attention Deficit Disorder with Hyperactivity"[Mesh] OR ADHD)) AND ("Alcohol Drinking"[Mesh] OR "Drinking Behavior"[Mesh] OR "alcohol use" OR "alcohol abuse" OR "nicotine use" OR "Marijuana Abuse"[Mesh] OR "Marijuana Smoking"[Mesh] OR "cannabis use" OR "Cocaine-Related Disorders"[Mesh] OR "cocaine use" OR "cocaine abuse" OR "substance abuse") AND ((adult[MeSH:noexp] OR middle age[MeSH])))) AND ((("substance abuse" OR "substance dependence" OR "substance use" OR comorbidity OR misuse OR co-occur* OR coexist* OR concurren* OR "dual diagnosis" OR "dual disorder" OR "dual pathology" OR "Diagnosis, Dual (Psychiatry)"[Mesh]) AND ((metaanalysis OR "meta analysis" OR "systematic review" OR systematic[sb])))).

- Límites: +19 years.
- Pubmed (exhaustive with Randomized Controlled Trial)

(((((("Attention Deficit Disorder with Hyperactivity"[Mesh] OR ADHD)) AND ("Alcohol Drinking"[Mesh] OR "Drinking Behavior"[Mesh] OR alcohol [Title/Abstract] OR nicotine [Title/Abstract] OR "Marijuana Abuse"[Mesh] OR "Marijuana Smoking"[Mesh] OR marijuana [Title/Abstract] OR "cannabis"[Title/Abstract] OR "Cocaine-Related Disorders"[Mesh] OR cocaine[Title/Abstract] OR "substance abuse"[Title/Abstract] OR "substance dependence"[Title/Abstract] OR "substance use"[Title/Abstract] OR misuse[Title/Abstract] OR dual diagnosis[Title/Abstract] OR "dual disorder"[Title/Abstract] OR "dual pathology"[Title/Abstract] OR "Diagnosis, Dual (Psychiatry)"[Mesh])))).

- Límites: Randomized Controlled Trial; +19 years.
- Cochrane

"attention deficit hyperactivity disorder" OR ADHD in Title, Abstract, Keywords and "alcohol abuse" OR "alcohol use" in Title, Abstract, Keywords

"attention deficit hyperactivity disorder" OR ADHD in Title, Abstract, Keywords and "nicotine dependence" OR "nicotine" in Title, Abstract, Keywords

"attention deficit hyperactivity disorder" OR ADHD in Title, Abstract, Keywords and "cannabis" OR "marijuana" in Title, Abstract, Keywords

"attention deficit hyperactivity disorder" OR ADHD in Title, Abstract, Keywords and "cocaine" in Title, Abstract, Keywords

- Tripdatabase

(ADHD* OR attention deficit hyperactivity disorder OR attention deficit hyperactivity*) AND (addiction* OR abuse substance OR substance abuse OR misuse OR substance dependence OR co-occur* OR concurren* OR dual diagnosis OR dual pathology* OR comorbidit*) AND (alcohol OR nicotine OR marijuana OR drinking OR cannabis OR cocaine OR smok*).

- PsycInfo

Index Terms: {Attention Deficit Disorder with Hyperactivity} AND **Index Terms:** {Nicotine} OR {Smokeless Tobacco} OR {Tobacco Smoking} OR {Cannabis} OR {Nicotine} OR {Smokeless Tobacco} OR {Tobacco Smoking} OR {Alcohol Abuse} OR {Alcohol Drinking Attitudes} OR {Alcoholism} OR {Ethanol} OR {Cocaine}.

Evaluación de calidad de la evidencia y formulación de las recomendaciones

La evaluación de calidad de los estudios y el resumen de la evidencia para cada pregunta se realizó siguiendo las recomendaciones del grupo de trabajo GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (www.gradeworkinggroup.org) (Guyatt et al., 2008). Cada artículo se leyó en detalle y se evaluó críticamente de acuerdo con GRADE, luego se discutió entre los autores, lo que resultó en una puntuación general de evaluación de

calidad, posteriormente revisada por resultado individual. Todo el proceso culminó en una recomendación clínica que se calificó según su fuerza. En aras de la claridad, las recomendaciones se dividen aquí según la sustancia.

Revisión y evaluación externas

La evidencia se evaluó utilizando el instrumento AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) (Gopalakrishna, Langendam, Scholten, Bossuyt y Lee-flang, 2013) (www.agreecollaboration.org).

Se puede encontrar información más detallada sobre la metodología en publicaciones anteriores (Arranz et al., 2022) (San y Arranz, 2016).

Resultados

La Figura 1 describe el diagrama de flujo PRISMA que resulta en la selección del estudio. La búsqueda produjo

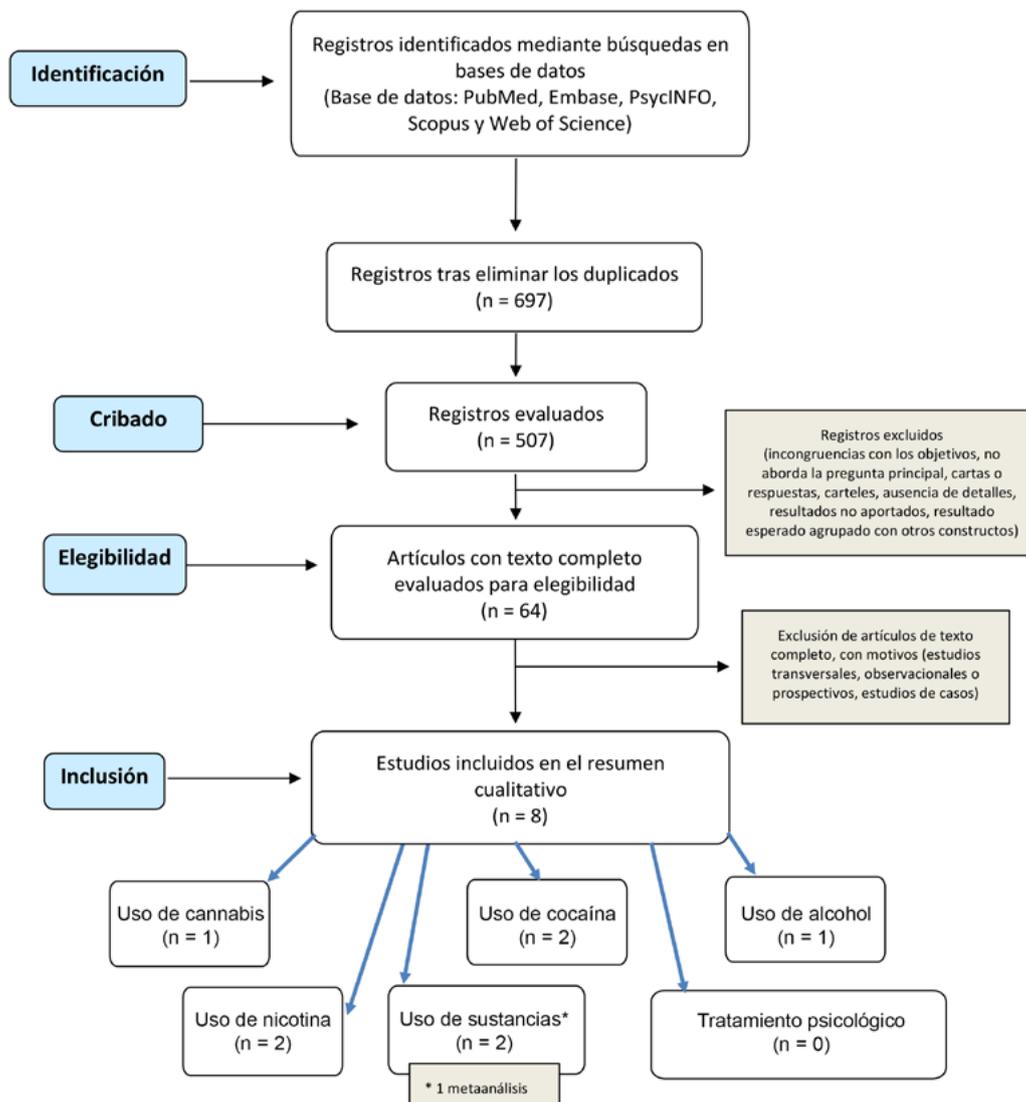


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios.

715 estudios. Se consideraron elegibles para una evaluación adicional 64 estudios. La selección definitiva incluyó 8 estudios (un metaanálisis). No se incluyeron en la Guía los ensayos abiertos, los estudios de cohortes o de casos y controles, los estudios transversales y observacionales, los informes de casos, las cartas, los carteles y los resúmenes de presentaciones en reuniones y conferencias de especialistas. Solo se incluyeron artículos publicados en inglés. Los datos se extrajeron de los estudios incluidos mediante una plantilla predefinida y la calidad de cada estudio se evaluó mediante criterios estándar. La Tabla 1 presenta un informe resumido de estos estudios.

Pacientes con TDAH y trastorno por consumo de alcohol

Los detalles sobre los estudios incluidos se muestran en la Tabla 1.

Pregunta 1 de PICO. *¿Los medicamentos no estimulantes son eficaces para mejorar los síntomas de TDAH y/o reducir el craving de alcohol y el abandono del tratamiento en pacientes con TDAH y trastorno por uso de alcohol? Y ¿los medicamentos no estimulantes son seguros en pacientes con TDAH y trastorno por consumo de alcohol concurrente?*

Un ensayo controlado aleatorio (ECA) evaluó el efecto de la atomoxetina vs placebo en 147 adultos diagnosticados con TDAH y abuso de alcohol y/o dependencia que fueron abstemios del alcohol durante al menos 4 días (máximo 30 días) antes de la aleatorización del estudio (Wilens et al., 2008b). Los participantes recibieron atomoxetina (25-100mg/día) o placebo durante 12 semanas. Los cambios en los síntomas de TDAH, evaluados con las escalas ADHD Investigator Symptom Rating Scale (AISRS) y la Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) fueron significativamente mayores en el grupo de atomoxetina, en comparación con el grupo de placebo (AISRS, DM -5,30, IC95% -9,51 a -1,09, $p = ,01$; ASRS, DM -4,60, IC95% -8,76 a -0,44, $p = ,03$). Las diferencias en GCI-I también fueron significativas (DM ,50, IC95% -,87 a -,13, $p = ,008$) (evidencia de muy baja calidad). No hubo diferencias significativas entre los grupos en tratamiento respecto de la mejora del uso de alcohol (DM ,10, IC95% ,00 a ,20), el número de bebidas por día de uso de alcohol (DM -,50, IC95% -1,45 a ,45) y en el porcentaje de pacientes que autoinformaron abstinencia al final del estudio (OR 1,44, IC95% ,31 a 6,67) evaluado con el método de calendario de seguimiento de línea de tiempo (TLFB) (evidencia de muy baja calidad). Sin embargo, la reducción del *craving* de alcohol evaluado con la Escala de componentes obsesivo-compulsivos de la bebida OCDS fue significativamente mayor en el grupo de atomoxetina (DM -2,60, IC95% -4,64 a -0,56, $p = ,01$) (evidencia de muy baja calidad). Hubo más abandono del tratamiento en el grupo de atomoxetina que en el grupo de placebo (RM 2,22, IC95% 1,15 a 4,31; $p = ,02$). En cuanto a la seguridad, no se observaron diferencias en el abando-

no del tratamiento debido a eventos adversos (RM 3,93, IC95% ,79 a 19,60) o el número de pacientes con al menos un evento adverso (RM 1,82, IC95% ,77 a 4,29) (evidencia de baja o muy baja calidad).

- Recomendaciones

- En pacientes con TDAH y trastorno por consumo de alcohol concurrente, es recomendable el uso de atomoxetina para mejorar la severidad de los síntomas de TDAH (recomendación débil) y el *craving* de alcohol (recomendación débil) pero no para reducir el consumo de alcohol (recomendación débil).
- No debe usarse la atomoxetina para mejorar la retención del tratamiento (recomendación débil).
- No debe desaconsejarse el uso de atomoxetina por motivos de seguridad (recomendación débil).

Pacientes con TDAH y trastorno por consumo de cannabis

Los detalles sobre los estudios incluidos se muestran en la Tabla 1.

Pregunta 2 de PICO. *¿Los medicamentos no estimulantes son eficaces para mejorar los síntomas de TDAH y/o reducir el craving de cannabis y el abandono del tratamiento en pacientes con TDAH y trastorno por uso de cannabis? Y ¿los medicamentos no estimulantes son seguros en pacientes con TDAH y trastorno por consumo de cannabis concurrente?*

Solo un ECA evaluó el efecto de la atomoxetina sobre los síntomas de TDAH y el uso de cannabis en pacientes con concurrencia de TDAH y de trastorno por consumo de cannabis (McRae-Clark et al., 2010). Los participantes recibieron atomoxetina ($n = 19$) o placebo ($n = 19$) durante 12 semanas. Los pacientes que fueron aleatorizados a la atomoxetina tuvieron mayor mejoría de TDAH en la escala CGI-I que los participantes tratados con placebo ($n = 38$, DM -6,3, IC95% -1,15 a -11, $p = ,02$) pero no se detectaron cambios en la severidad de TDAH durante el estudio según la escala Wender-Reimherr Adult Attention Deficit Disorder Scale (WRAADS) completada por el investigador (DM -2,49, IC95% -7,36 a 2,38) y la escala Conners' Adult ADHD Rating Scale-Self (CAARS-SELF) completada por el participante (DM -4,00, IC95% -9,99 a 1,99) (evidencia de muy baja calidad). Respecto de los resultados del consumo de cannabis, no hubo diferencias significativas entre los grupos de atomoxetina o placebo en cuanto al número de pruebas de detección de drogas en orina con resultado negativo (DM 2,0, IC95% -19,74 a 15,74), la mejora del uso autoinformado evaluado mediante el TLFB (DM 8,0, IC95% -11,97 a 27,97) y *craving* de marihuana según el Marijuana Craving Questionnaire (MCQ) (DM 3,66, IC95% -5,68 a 13,0) (evidencia de muy baja calidad). No se hallaron diferencias en abandono del tratamiento entre los grupos (RM ,73, IC95% ,24 a 2,20). Tampoco se hallaron diferencias en las variables de seguridad (abandono del tratamiento

debido a efectos adversos o el número de pacientes con al menos un efecto adverso) (RM 3,08, IC95% ,12 a 77,91; y RM 8,27 IC95% ,40 a 172,05; respectivamente).

- **Recomendaciones**

- En pacientes adultos con TDAH y consumo de cannabis, es recomendable el uso de atomoxetina para mejorar los síntomas de TDAH (recomendación débil) pero no para reducir el consumo de cannabis (recomendación débil). No debe desaconsejarse el uso de atomoxetina por motivos de seguridad en pacientes con TDAH y consumo de cannabis (recomendación débil).

Pacientes con TDAH y trastorno por consumo de cocaína

Los detalles sobre los estudios incluidos se muestran en la Tabla 1.

Pregunta 3 de PICO. ¿Los medicamentos psicoestimulantes son eficaces para mejorar los síntomas de TDAH y/o reducir el craving de cocaína y el abandono del tratamiento en pacientes con TDAH y trastorno por uso de cocaína? Y ¿los medicamentos psicoestimulantes son seguros en pacientes con TDAH y trastorno por consumo de cocaína concurrente?

Dos ECA evaluaron la eficacia y la seguridad del tratamiento con psicoestimulantes (metilfenidato) *vs* placebo en 154 pacientes adultos con TDAH y dependencia de la cocaína durante 12 y 14 semanas, respectivamente (Schubiner et al., 2002) (Levin, Evans, Brooks y Garawi, 2007). La mejora clínica al final de estudio fue mayor en los pacientes en tratamiento con metilfenidato, en comparación con los pacientes en tratamiento con placebo (DM -0,80, IC95% -1,30 a -0,30; $p = ,002$). Sin embargo, no se encontraron diferencias entre los grupos para la proporción de pacientes que había logrado al final del estudio 1) una mejora de los síntomas de TDAH indiferentemente de si el evaluador era el investigador (definida como un aumento del 30% en la puntuación en la escala Targeted Adult Attention Deficit Disorder Scale [TAADS]) (RM 1,66, IC95% ,74 a 3,75) o el paciente (definida como una disminución del 30% en la puntuación en la escala Adult ADHD Self-Report Scale [AARS]) (RM ,74, IC95% ,34 a 1,59); 2) una mejora de la impresión clínica (definida como una puntuación < 3 en el CGI-I) (RM 1,19, IC95% ,53 a 2,69); y 3) una mejora tanto de los síntomas de TDAH como de la impresión clínica (definida como una disminución del 30% en la puntuación en la escala AARS y en la puntuación en el CGI < 3) (RM 1,10, IC95% ,47 a 2,53) (evidencia de muy baja calidad). Es más, no se encontraron diferencias significativas en el uso autoinformado de cocaína (DM -0,84, IC95% -2,60 a 0,92), los resultados del análisis de orina (DM ,08, IC95% -,16 a ,32), o en la mejora clínica de la dependencia a la cocaína (puntuación en el CGI-I < 3) (RM 1,58, IC95% ,73 a 3,42) entre pacientes asignados a tratamiento con metilfenidato o placebo (evidencia de muy baja calidad). En general, los

abandonos de tratamiento (RM 1,23, IC95% ,65 a 2,33) y los abandonos asociados a los efectos adversos (RM ,62, IC95% ,07 a 5,13) fueron similares en ambos grupos del estudio (evidencia de muy baja calidad).

- **Recomendaciones**

- En pacientes adultos con TDAH y trastorno por consumo de cocaína concurrente, no es recomendable el metilfenidato para mejorar los síntomas de TDAH o para reducir el consumo de cocaína (recomendación débil).
- No debe desaconsejarse el uso de metilfenidato por motivos de seguridad (recomendación débil).

Pacientes con TDAH y trastorno por consumo de nicotina

Los detalles sobre los estudios incluidos se muestran en la Tabla 1.

Pregunta 4 de PICO. ¿Los medicamentos psicoestimulantes son eficaces para mejorar los síntomas de TDAH y/o reducir el craving de nicotina y el abandono del tratamiento en pacientes con TDAH y dependencia a la nicotina? Y ¿los medicamentos psicoestimulantes son seguros en pacientes con TDAH y dependencia a la nicotina concurrente?

Dos ECA informaron de la eficacia y la seguridad de metilfenidato *vs* placebo (Winhusen et al., 2010) y lisdexanfetamina *vs* placebo (Kollins et al., 2014) en pacientes adultos con TDAH y dependencia de la nicotina concurrente. En 255 pacientes con TDAH y dependencia a la nicotina en tratamiento durante 11 semanas (Winhusen et al., 2010), la proporción de pacientes que logró una mejora del TDAH (definida como una disminución del 30% en la puntuación en la escala ADHD Rating Scale [ADHD-RS-IV] y una disminución de 1 punto en la escala CGI-S) al final del estudio fue más elevada en aquellos en tratamiento con metilfenidato que en aquellos en tratamiento con placebo (evidencia de baja calidad) (RM 2,48, IC95% 1,50 a 4,11, $p = ,004$). Por lo contrario, no hubo diferencias en la severidad de los síntomas de TDAH evaluados, también, con la escala ADHD-RS (DM -7,8; IC95% -15,76 a ,16) (evidencia de baja calidad).

Al comparar el tratamiento con lisdexanfetamina o placebo en 32 pacientes en tratamiento durante 4 semanas (Kollins et al., 2014), no se hallaron diferencias en la severidad de los síntomas de TDAH (evaluada con la escala CAARS) al final del estudio, indiferentemente de si el evaluador era el investigador (DM -7,42; IC95% -16,73 a 1,89) o el paciente (DM -7,55; IC95% -15,83 a ,73) (evidencia de baja calidad).

No hubo diferencias significativas entre los grupos en tratamiento activo o con placebo en ambos ECA en medidas objetivas (evaluadas mediante los niveles de monóxido de carbono [CO]) (RM 1,67, IC95% ,32 a 8,59) y medidas autoinformadas (evaluadas mediante el TLFB) (RM ,15,

IC95% ,01 a 3,49) de cese de tabaquismo o en la proporción que logró la abstinencia al final del estudio (RM 1,5, IC95% ,63 a 1,73) (evidencia de baja calidad). Los abandonos de tratamiento a las 11 y 4 semanas también fueron similares para la comparación de metilfenidato *vs* placebo (RM 1,01, IC95% ,51 a 1,98) y lisdexanfetamina *vs* placebo (RM 3,00, IC95% ,28 a 32,46) (evidencia de baja calidad). La proporción de pacientes con abandono del tratamiento debido a eventos adversos fue significativamente mayor en pacientes en tratamiento con metilfenidato que en los pacientes en tratamiento con placebo ($n = 255$, RM 3,49, IC95% 1,24 a 9,83, $p = ,02$), pero no se encontraron diferencias entre lisdexanfetamina y placebo (RM 2,82, IC95% ,11 a 74,51) (evidencia de baja calidad).

- Recomendaciones

- En pacientes adultos con TDAH y consumo de nicotina concurrente, es recomendable el uso de metilfenidato para mejorar los síntomas de TDAH (recomendación débil) pero no para reducir el consumo de nicotina (recomendación débil).
- No es recomendable lisdexanfetamina para mejorar los síntomas de TDAH (recomendación débil) o para reducir el consumo de nicotina (recomendación débil).
- No debe desaconsejarse el uso de metilfenidato o lisdexanfetamina por motivos de seguridad (recomendación débil).

Pacientes con TDAH y trastorno por uso de sustancias

Los detalles sobre los estudios incluidos se muestran en la Tabla 1.

Pregunta 4 de PICO. *¿Los medicamentos psicoestimulantes son eficaces para mejorar los síntomas de TDAH y/o craving de sustancias y el abandono del tratamiento en pacientes con TDAH y TUS? Y ¿los medicamentos psicoestimulantes son seguros en pacientes con TDAH y TUS?*

Un ECA (Carpentier, De Jong, Dijkstra, Verbrugge y Krabbe, 2005) y un metaanálisis (Cunill et al., 2015) han evaluado la eficacia y la seguridad del tratamiento con psicoestimulantes en pacientes con TDAH y TUS. Los datos del metaanálisis fueron extraídos tras excluir a los adolescentes y los pacientes con dependencia a los opioides y las anfetaminas, dado que el ámbito de la guía no incluyó estos TUS.

En el ECA, 25 pacientes con TDAH y TUS fueron tratados con metilfenidato o placebo durante 4 semanas. La proporción de pacientes que logró una disminución del 30% en la escala Clinical Observation Scale (COS) y en la escala Global Assessment Scale (GAS) adaptada para TDAH fue significativamente mayor en el grupo en tratamiento con metilfenidato (RM 9,04, IC95% 1,74 a 46,89, $p = ,009$) (evidencia de muy baja calidad). No se encontraron diferencias en otras medidas, como una disminu-

ción del 30% en la puntuación en la escala ADHD-RS-IV (RM 2,25, IC95% ,63 a 8,06), una disminución del 30% en las puntuaciones combinadas de las escalas ADHD-RS-IV, COS y GAS (RM 2,25, IC95% ,63 a 8,06), y en la severidad de los síntomas evaluados al final del estudio mediante las puntuaciones en las escalas ADHD-RS-IV, COS y GAS (DM -4,20, IC95% -13,14 a 4,74; DM -3,80, IC95% -9,31 a 1,71; y DM -1,80, IC95% -4,41 a 0,81; respectivamente) (evidencia de muy baja calidad).

En el metaanálisis de 5 estudios de TDAH y TUS con 466 pacientes, la mejora de la severidad de los síntomas de TDAH (evaluada según la escala ADHD Rating Scale) fue significativamente mayor en los pacientes en tratamiento con psicoestimulantes que los pacientes en tratamiento con placebo (RM 2,30, IC95% 1,61 a 3,30, $p < ,00001$) (evidencia de baja calidad). En este metaanálisis, las medidas de uso de drogas, tanto objetivas como autoinformadas, no mostraron una reducción del consumo de drogas entre el grupo en tratamiento activo con psicoestimulantes o el grupo en tratamiento con placebo (RM ,92, IC95% ,53 a 1,58) (evidencia de baja calidad). Además, no se observaron diferencias entre los grupos en tratamiento con psicoestimulantes o con placebo en cuanto al abandono del tratamiento por cualquier motivo (RM 1,16, IC95% ,74 a 1,84) o por eventos adversos (DR 0,00 IC95% -0,01 a 0,01) (evidencia de alta calidad).

- Recomendaciones

- En pacientes adultos con TDAH y TUS, es recomendable el uso de psicoestimulantes (metilfenidato o lisdexanfetamina) para mejorar los síntomas de TDAH (recomendación débil) pero no para reducir el consumo de sustancias (recomendación débil).
- No debe desaconsejarse el uso de psicoestimulantes (metilfenidato o lisdexanfetamina) por motivos de seguridad (recomendación fuerte).

Pregunta 5 de PICO. *¿Los medicamentos no estimulantes son eficaces para mejorar los síntomas de TDAH y/o craving de sustancias y el abandono del tratamiento en pacientes con TDAH y TUS? Y ¿los medicamentos no estimulantes son seguros en pacientes con TDAH y TUS?*

Los datos del metaanálisis (Cunill, Castells, Tobias y Capellà, 2015) fueron extraídos para evaluar el uso de medicamento no estimulantes en pacientes adultos con TUS. Estudios en adolescentes y con pacientes con dependencia a los opioides y las anfetaminas, además de los estudios que evaluaron el uso de medicamentos psicoestimulantes, fueron excluidos. Fueron analizados dos ECA con 225 pacientes que revisaron el tratamiento con atomoxetina. El tratamiento activo fue significativamente mejor que el tratamiento con placebo para mejorar la severidad de los síntomas de TDAH (evaluados según la escala ADHD Rating Scale) (RM 2,03, IC95% 1,20 a 3,44, $p = ,008$) (evidencia de muy baja calidad). No se

Tabla 1. Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad y Trastorno por uso de sustancias.

AUTOR	DISEÑO	INTERVENCIÓN	DIAGNÓSTICO	SUSTANCIA	EXP(N)/COMP(N)	SEGUIMIENTO	VARIABLES DE RESULTADO (CLÍNICOS, DE CONSUMO, PRAGMÁTICOS Y DE SEGURIDAD)	LIMITACIONES SESGOS
Carpentier 2005	ECA, doble-ciego, diseño cruzado	Grupo 1: Metilfenidato LI 15-45 mg/d Grupo 2: Placebo	TDAH (DSM-IV)	Cualquier TUS (DSM-IV)	25/25	4 semanas	ADHD-RS-IV, COS y GAS	Tamaño muestral pequeño. Período de seguimiento muy corto. No período de lavado. Riesgo de otros sesgos por el diseño del estudio.
Cunill 2015	RSMA de ECA	Grupo 1: cualquier fármaco para el TDAH Grupo 2: Placebo	TDAH (criterios DSM)	Cualquier TUS	337/339	De 4 a 12 semanas	-Cualquier escala de TDAH -Abstinencia autoreportada y objetiva -Abandono del tratamiento -Abandono del tratamiento por EA	Sesgo de desgaste y de otros sesgos para algunos de los estudios incluidos.
Kollins 2012	ECA, doble-ciego, diseño paralelo	Grupo 1: Lis-dexamfetamina 30-70 mg/d Grupo 2: Placebo	TDAH (DSM-IV)	Dependencia de nicotina (criterios diagnósticos NE)	17/15	4 semanas	-CAARS autoadministrada, CAARS administrada por el investigador -Diario de consumo y niveles de CO en aire espirado -Abandono del tratamiento -Abandono del tratamiento por EA, número de pacientes con EA	Tamaño muestral pequeño. Período de seguimiento muy corto.
Winhusen 2010	ECA, doble-ciego, diseño paralelo	Grupo 1: Metilfenidato OROS 18-72 mg/d Grupo 2: Placebo	TDAH (DSM-IV) y puntuación mínima de 22 en escala TDAH-RS-IV	Dependencia de nicotina (DSM-IV)	127/128	11 semanas	-ADHD-RS-IV y CGI-S -Niveles de CO en aire aspirado -Abandono del tratamiento por EA, número de pacientes con EA	Período de seguimiento corto.
Schubiner 2002	ECA, doble-ciego, diseño paralelo	Grupo 1: Metilfenidato LI 30-90 mg/d Grupo 2: Placebo	TDAH (DSM-IV)	Dependencia de cocaína (DSM-IV)	24/24	12 semanas	-CGI-I -ASI y análisis de orina -Abandono del tratamiento -Abandono del tratamiento por EA	Tamaño muestral pequeño. Período de seguimiento corto. Riesgo de otros sesgos por diferencias basales entre los dos grupos y por la eliminación de un tercer brazo de tratamiento con pemolina por dificultades en el reclutamiento.
Levin 2007	ECA, doble-ciego, diseño paralelo	Grupo 1: Metilfenidato LS 10-60 mg/d Grupo 2: Placebo	TDAH (DSM-IV-TR) y puntuación mínima de 23 en escala AARS	Dependencia de cocaína (DSM-IV TR)	53/53	13 semanas	-AARS, TAADS y CGI-I -Cuestionario de consumo y análisis de orina -Abandono del tratamiento -Abandono del tratamiento por EA	Tamaño muestral pequeño. Período de seguimiento corto. Riesgo de sesgo de desgaste: el 56% de los pacientes abandonaron el tratamiento.
McRae 2010	ECA, doble-ciego, diseño paralelo	Grupo 1: Atomoxetina 25-100 mg/d Grupo 2: Placebo	TDAH (DSM-IV)	Dependencia de cannabis (DSM-IV)	19/19	12 semanas	-CAARS autoadministrada, CAARS administrada por el investigador, WRAADDS, CGI-I y CGI-S -TLFB, análisis de orina y MCQ -Abandono del tratamiento -Abandono del tratamiento por EA, número de pacientes con EA	Tamaño muestral pequeño. Período de seguimiento corto. Riesgo de sesgo de desgaste: el 70% de los pacientes abandonaron el tratamiento.
Wilens 2008	ECA, doble-ciego, diseño paralelo	Grupo 1: Atomoxetina 25-100 mg/d Grupo 2: Placebo	TDAH (DSM-IV TR) y puntuación mínima de 20 en escala AISRS	Abuso o dependencia de alcohol (DSM-IV TR)	72/75	12 semanas	-ASRS, AISRS, CGI-S y CGI-I -TLFB y OCDS -Abandono del tratamiento -Abandono del tratamiento por EA, número de pacientes con EA	Tamaño muestral pequeño. Período de seguimiento corto. Riesgo de sesgo de desgaste: el 46% de los pacientes abandonaron el tratamiento y existían diferencias en las causas de abandono entre los dos grupos.

Nota. AARS: Adult ADHD Self-report Scale; AISRS: Adult TDAH Investigator Symptom Rating Scale; ARS: Adult TDAH Rating Scale; ASI: Addiction Severity Index Interview; ASRS: Adult Self Report Scale; CAARS: Conners' Adult TDAH Rating Scale; CGI-I: Clinical Global Impression-Improvement; CGI-S: Clinical Global Impression-Severity; CO: monóxido de carbono; COS: Clinical Observation Scale; DSM-IV TR: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, versión IV, texto revisado; EA: efectos adversos; ECA: ensayo clínico aleatorizado; GAS: Global Assessment Scale; LI: Liberación inmediata; LS: liberación sostenida; MCQ: marijuana craving questionnaire; NE: no especificado; OCDS: Obsessive-Compulsive Drinking Scale; RSMA: revisión sistemática con metanálisis; TAADDS: Targeted Adult Attention Deficit Disorder Scale; TDAH-RS-IV: TDAH Rating Scale; TLFB: Time-line Follow-Back self-reported interview; TUS: Trastorno por uso de sustancias; WRAADDS: Wender-Reimherr Adult Attention Deficit Disorder scale.

encontraron diferencias significativas entre tratamiento con atomoxetina y placebo para otros resultados, incluso respecto de la reducción del uso de sustancias según medidas objetivas o autoinformadas (RM 1,47, IC95% ,68 a 3,18) (evidencia de muy baja calidad) y el abandono del tratamiento por cualquier motivo (RM 1,66, IC95% ,94 a 2,92) y por efectos adversos (DR ,03, IC95% -,01 a ,06) (evidencia de calidad moderada).

- Recomendaciones

- En pacientes adultos con TDAH y TUS, es recomendable el uso de medicamentos no estimulantes (atomoxetina) para mejorar los síntomas de TDAH (recomendación débil) pero no para reducir el consumo de sustancias (recomendación débil).
- No debe desaconsejarse el uso de medicamentos no estimulantes (atomoxetina) por motivos de seguridad (recomendación fuerte).

Tratamiento psicológico

Pregunta 6 de PICO. ¿Es eficaz el tratamiento psicológico para reducir los síntomas de TDAH o para reducir el consumo de drogas de abuso en pacientes con TDAH y TUS??

No se encontró en la literatura ningún ECA o metaanálisis que abordase este objetivo.

Discusión

Este estudio ha permitido por primera vez la formulación de recomendaciones para el tratamiento de pacientes con TDAH y TUS. Sin embargo, la escasa cantidad de estudios aleatorizados en personas con TDAH y TUS concurrente es preocupante. Solo dos ECA han evaluado la eficacia de medicamentos no estimulantes (atomoxetina) en pacientes con TDAH y trastorno por consumo de alcohol o de cannabis y cuatro han estudiado la eficacia de los psicoestimulantes (metilfenidato o lisdexanfetamina) en pacientes con trastorno por uso de nicotina o de cocaína.

Nuestros resultados sugieren que 1) en pacientes con TDAH y uso de alcohol, es recomendable la atomoxetina para reducir los síntomas de TDAH y el *craving* de alcohol (recomendación débil) pero no debe usarse para mejorar la retención de tratamiento (recomendación débil). 2) En pacientes con TDAH y trastorno por uso de cannabis, es recomendable el uso de atomoxetina para mejorar los síntomas de TDAH (recomendación débil) pero no para reducir el consumo de cannabis o para mejorar la retención del tratamiento (recomendación débil). 3) En pacientes con TDAH y trastorno por uso de cocaína, no es recomendable el uso de metilfenidato para mejorar los síntomas de TDAH, reducir el consumo de cocaína o para mejorar la retención del tratamiento (recomendación débil). 4) En pacientes con TDAH y trastorno por uso de nicotina comórbido, es recomendable el metilfenidato para mejorar los síntomas de TDAH (recomendación débil). No son recomendables metilfenidato ni lisdexanfetamina para reducir el uso de nicotina o para mejorar la retención del tratamiento (recomendación débil). 5) Respecto de los pacientes con TDAH y cualquier TUS, el uso de los psicoestimulantes (metilfenidato o lisdexanfetamina) es recomendable para mejorar los síntomas de TDAH (recomendación débil), no para reducir el uso de sustancias (recomendación débil) o para mejorar la retención del tratamiento (recomendación fuerte). En estos pacientes, el uso de medicamentos no estimulantes es recomendable para mejorar los síntomas de TDAH (recomendación débil), no para reducir el uso de sustancias (recomendación débil) o para mejorar la retención del tratamiento (recomendación fuerte). La atomoxetina y los psicoestimulantes parecen ser seguros en pacientes con cualquier TUS (recomendación fuerte).

Esta revisión informa de resultados mixtos respecto de la eficacia del tratamiento farmacológico para pacientes con TDAH y un diagnóstico comórbido de trastorno por uso de sustancias. El tratamiento de TDAH en pacientes con una patología dual resulta en mejoras modestas en los síntomas de TDAH, aunque con un tamaño de efecto menor que el observado en los pacientes sin TUS (Cunill y Castells, 2016a). Por tanto, aunque puede recomendarse el tratamiento farmacológico en estos pacientes, esta recomendación es débil por la baja calidad de los estudios disponibles. Por lo contrario, no podemos recomendar el tratamiento farmacológico para TDAH para mejorar el uso de sustancias o las tasas de abandono del tratamiento. Tampoco podemos hacer recomendaciones respecto del tratamiento psicológico de TDAH ni del tratamiento de TUS en pacientes con TDAH dual debido a la ausencia de ECA que aborden la eficacia de esos tratamientos en pacientes con patología dual.

Reconocimientos

Servicio Gallego de Salud (SERGAS) y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica (SEPB).

Conflicto de intereses

Los autores declaran la inexistencia de conflicto de interés alguno en relación a este artículo.

Referencias

- Arranz, B., Garriga, M., Bernardo, M., Gonzalez-Pinto, A., Arrojo, M., Torrens, M.,... San, L. (2022). Clinical practice guideline on pharmacological and psychological management of adult patients with schizophrenia spectrum disorders and a comorbid substance use. *Adicciones*, 34, 110-127. doi:10.20882/adicciones.1504.
- Biederman, J., Wilens, T. E., Mick, E., Faraone, S. V. y Spencer, T. (1998). Does attention-deficit hyperactivity disorder impact the developmental course of drug and alcohol abuse and dependence? *Biological Psychiatry*, 44, 269-273. doi:10.1016/s0006-3223(97)00406-x.
- Carpentier, P. J., De Jong, C. A. J., Dijkstra, B. A. G., Verbrugge, C. A. G. y Krabbe, P. F. M. (2005). A controlled trial of methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders. *Addiction*, 100, 1868-1874. doi:10.1111/j.1360-0443.2005.01272.x.
- Castells, X., Ramos-Quiroga, J. A., Bosch, R., Nogueira, M. y Casas, M. (2011a). Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6, CD007813. doi:10.1002/14651858.CD007813.pub2.

- Castells, X., Ramos-Quiroga, J. A., Rigau, D., Bosch, R., Nogueira, M., Vidal, X. y Casas, M. (2011b). Efficacy of methylphenidate for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: A meta-regression analysis. *CNS Drugs*, 25, 157–169. doi:10.2165/11539440-000000000-00000.
- Collins, S. L., Levin, F. R., Foltin, R. W., Kleber, H. D. y Evans, S. M. (2006). Response to cocaine, alone and in combination with methylphenidate, in cocaine abusers with ADHD. *Drug and Alcohol Dependence*, 82, 158–167. doi:10.1016/j.drugalcdep.2005.09.003.
- Cunill, R., Castells, X., Tobias, A. y Capellà, D. (2015). Pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder with co-morbid drug dependence. *Journal of Psychopharmacology*, 29, 15–23. doi:10.1177/0269881114544777.
- Cunill, R. y Castells, X. (2016a). The treatment of dual ADHD: A drop in the ocean. *Adicciones*, 28, 131–135. doi:10.20882/adicciones.836.
- Cunill, R., Castells, X., Tobias, A. y Capellà, D. (2016b). Efficacy, safety and variability in pharmacotherapy for adults with attention deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis and meta-regression in over 9000 patients. *Psychopharmacology*, 233, 187–197. doi:10.1007/s00213-015-4099-3.
- Dalsgaard, S., Ostergaard, S. D., Leckman, J. F., Mortensen, P. B. y Pedersen, M. G. (2015). Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: A nationwide cohort study. *Lancet*, 385, 2190–2196. doi:10.1016/S0140-6736(14)61684-6.
- Gopalakrishna, G., Langendam, M. W., Scholten, R. J., Bossuyt, P. M. y Leeflang, M. M. (2013). Guidelines for guideline developers: A systematic review of grading systems for medical tests. *Implementation Science*, 8, 78. doi:10.1186/1748-5908-8-78.
- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Vist, G. E., Liberati, A. y Schünemann, H. J. (2008). Going from evidence to recommendations. *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*, 336, 1049–1051. doi:10.1136/bmj.39493.646875.AE.
- Humfleet, G. L., Prochaska, J. J., Mengis, M., Cullen, J., Muñoz, R., Reus, V. y Hall, S. M. (2005). Preliminary evidence of the association between the history of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder and smoking treatment failure. *Nicotine y Tobacco Research*, 7, 453–460. doi:10.1080/14622200500125310.
- Khantzian, E. J. (1985). The self-medication hypothesis of addictive disorders: Focus on heroin and cocaine dependence. *American Journal of Psychiatry*, 142, 1259–1264. doi:10.1176/ajp.142.11.1259.
- Kollins, S. H., English, J. S., Itchon-Ramos, N., Chrisman, A. K., Dew, R., O'Brien, B. y McClernon, F. J. (2014). A pilot study of lis-dexamfetamine dimesylate (LDX/SPD489) to facilitate smoking cessation in nicotine-dependent adults with ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 18, 158–168. doi:10.1177/1087054712440320.
- Lambert, N. M. y Hartsough, C. S. (1998). Prospective study of tobacco smoking and substance dependencies among samples of ADHD and non-ADHD participants. *Journal of Learning Disabilities*, 31, 533–544. doi:10.1177/002221949803100603.
- Levin, F. R., Evans, S. M., Brooks, D. J. y Garawi, F. (2007). Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: Double-blind comparison of methylphenidate and placebo. *Drug and Alcohol Dependence*, 87, 20–29. doi:10.1016/j.drugalcdep.2006.07.004.
- Mannuzza, S., Klein, R., Truong, N., Moulton, J., Roizen, E., Howell, K. y Castellanos, F. (2010). Age of methylphenidate treatment initiation in children with ADHD and later substance abuse: Prospective follow-up into adulthood. *American Journal of Psychiatry*, 165, 604–609. doi:10.1176/appi.ajp.2008.07091465.
- McRae-Clark, A. L., Carter, R. E., Killeen, T. K., Carpenter, M. J., White, K. G. y Brady, K. T. (2010). A placebo-controlled trial of atomoxetine in marijuana-dependent individuals with attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal on Addictions*, 19, 481–489. doi:10.1111/j.1521-0391.2010.00076.x.
- Oxman, A. D., Schünemann, H. J. y Fretheim, A. (2006). Improving the use of research evidence in guideline development: 2. Priority setting. *Health Research Policy and Systems*, 4, 14. doi:10.1186/1478-4505-4-14.
- Pérez de Los Cobos, J., Siñol, N., Puerta, C., Cantillano, V., López Zurita, C. y Trujols, J. (2011). Features and prevalence of patients with probable adult attention deficit hyperactivity disorder who request treatment for cocaine use disorders. *Psychiatry Research*, 185, 205–210. doi:10.1016/j.psychres.2009.03.019.
- Perez De Los Cobos, J., Siñol, N., Perez, V. y Trujols, J. (2014). Pharmacological and clinical dilemmas of prescribing in co-morbid adult attention-deficit/hyperactivity disorder and addiction. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 77, 337–356. doi:10.1111/bcp.12045.
- Pomerleau, O. F., Downey, K. K., Stelson, F. W. y Pomerleau, C. S. (1995). Cigarette smoking in adult patients diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Substance Abuse*, 7, 373–378. doi:10.1016/0899-3289(95)90030-6.
- San, L. y Arranz, B. (2016). Clinical guideline for the treatment of dual pathology in the adult population. *Adicciones*, 28, 3-5. doi:10.20882/adicciones.784.
- Schubiner, H., Saules, K. K., Arfken, C. L., Johanson, C. E., Schuster, C. R., Lockhart, N.,... Pihlgren, E. (2002). Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 10, 286–294. doi:10.1037/1064-1297.10.3.286.

- Torgersen, T., Gjervan, B. y Rasmussen, K. (2006). ADHD in adults: A study of clinical characteristics, impairment and comorbidity. *Nordic Journal of Psychiatry*, 60, 38–43. doi:10.1080/08039480500520665.
- Urcelay, G. P. y Dalley, J. W. (2012). Linking ADHD, impulsivity, and drug abuse: A neuropsychological perspective. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 9, 173–197. doi:10.1007/7854_2011_119.
- van Emmerik-van Oortmerssen, K., van de Glind, G., van den Brink, W., Smit, F., Crunelle, C. L., Swets, M.,... Schoevers, R. A. (2012). Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in substance use disorder patients: A meta-analysis and meta-regression analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 122, 11–19. doi:10.1016/j.drugalcdep.2011.12.007.
- Wilens, T. E., Biederman, J., Mick, E., Faraone, S. V y Spencer, T. (1997). Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is associated with early onset substance use disorders. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 185, 475–482.
- Wilens, T. E. (2004). Attention-deficit/hyperactivity disorder and the substance use disorders: The nature of the relationship, subtypes at risk, and treatment issues. *Psychiatric Clinics of North America*, 27, 283–301. doi:10.1016/S0193-953X(03)00113-8.
- Wilens, T. E., Adamson, J., Sgambati, S., Whitley, J., Santry, A., Monuteaux, M. C. y Biederman, J. (2007). Do individuals with ADHD self-medicate with cigarettes and substances of abuse? Results from a controlled family study of ADHD. *American Journal on Addictions*, 16 (Suppl. 1), 14–23. doi:10.1080/10550490601082742.
- Wilens, T. E., Adler, L. A., Adams, J., Sgambati, S., Rotrosen, J., Sawtelle, R.,... Fusillo, S. (2008a). Misuse and diversion of stimulants prescribed for ADHD: A systematic review of the literature. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47, 21–31. doi:10.1097/chi.0b013e31815a56f1.
- Wilens, T. E., Adler, L. A., Weiss, M. D., Michelson, D., Ramsey, J. L., Moore, R. J.,... Levine, L. R. (2008b). Atomoxetine treatment of adults with ADHD and comorbid alcohol use disorders. *Drug and Alcohol Dependence*, 96, 145–154. doi:10.1016/j.drugalcdep.2008.02.009.
- Winhusen, T. M., Somoza, E. C., Brigham, G. S., Liu, D. S., Green, C. A., Covey, L. S.,... Dorer, E. M. (2010). Impact of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) treatment on smoking cessation intervention in ADHD smokers: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71, 1680–1688. doi:10.4088/JCP.09m05089gry.