

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

Farmacología del Trastorno de Déficit de Atención con Hiperactividad

Egilea / Autor:

Asier Ugedo-Alzaga

Zuzendaria / Director/a:

M Elena Suárez González

© 2019 Asier Ugedo Alzaga

ÍNDICE

1.INTRODUCCIÓN	
1.1. HISTORIA DEL TRASTORNO DE DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD (TDAH)	1
1.2. DIAGNÓSTICO.....	3
1.3. FACTORES CAUSALES.....	5
1.3.1. Factores genéticos.....	5
1.3.2. Factores psicosociales y ambientales.....	6
1.4. NEUROBIOLOGÍA DEL TDAH.....	7
1.5. TRATAMIENTO.....	8
1.5.1. Terapias farmacológicas.....	9
1.5.2. Terapias no farmacológicas.....	10
2. OBJETIVO.....	11
3. DESARROLLO.....	11
4. RESULTADOS.....	12
4.1. EXPOSICIÓN PRENATAL A FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS Y TDAH.....	13
4.2. EXPOSICIÓN PRENATAL A FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS Y TDAH.....	14
4.3. EXPOSICIÓN PRENATAL A FÁRMACOS OPIÁCEOS Y TDAH.....	14
4.4. EXPOSICIÓN PRENATAL A PARACETAMOL Y TDAH.....	15
4.5. EXPOSICIÓN PRENATAL A FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS Y TDAH.....	18
5. DISCUSIÓN.....	21
6. CONCLUSIONES.....	24
7. BIBLIOGRAFÍA.....	24

1. INTRODUCCIÓN

1.1. HISTORIA DEL TRASTORNO DE DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD (TDAH)

A pesar de que el Trastorno de Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) está considerado como el trastorno psiquiátrico más frecuente en la infancia, ha sido a menudo catalogado como un resultado típico de las condiciones adversas de la sociedad moderna (1) y su diagnóstico, e incluso existencia, continúa debatiéndose incluso en la psiquiatría moderna.

La primera referencia conocida de este trastorno se remonta al siglo XXVIII, cuando en 1798 el pediatra Sir Alexandre Crichton publicó un libro en el que describía lo que parecía ser un caso de TDAH del subtipo inatento (2).

Más adelante, ya en 1985 el médico y novelista Heinrich Hoffman describió, sin ningún propósito clínico, los síntomas principales del TDAH en un libro infantil, titulado “Struwwelpeter”, en el que narraba “Las historias de Fidgety Philip”, un niño impulsivo y rebelde que generaba un enorme estrés en la esfera familiar y educativa (Figura 1).



Figura 1.-” Fidgety Phillip, ilustración de un niño con los síntomas del TDAH. Tomada de (1).

Ya en el siglo XX nos encontramos con la primera descripción clínica del trastorno, cuando en 1902 el pediatra británico Sir George Still lo explicó como un “defecto anormal del control moral de los niños”. Realizó un estudio con 43 niños en el que encontró que algunos de ellos no lograban controlar su comportamiento, aunque fueran muy inteligentes (3). A pesar de que George Still nunca habló explícitamente de este trastorno, varios autores aseguran que los niños que describió cumplirían hoy los criterios del subtipo combinado del TDAH (2).

En la actualidad se considera que el TDAH es un trastorno crónico, con una alta comorbilidad, y que va a influir en el funcionamiento del individuo adulto. Se trata de un trastorno caracterizado por la presencia de impulsividad, hiperactividad y falta de atención y que, a lo largo de la vida del individuo, puede aumentar el riesgo de otros trastornos psiquiátricos y provocar tanto fracaso educativo o laboral como un aumento de problemas sociales y adicciones (4).

A nivel mundial se estima que la prevalencia del trastorno es del 5% en la infancia y del 3% en personas adultas (5 y 6) y, en general, la prevalencia de casos diagnosticados de TDAH es más elevada en EE.UU. que en Europa. Por otro lado, los casos diagnosticados van aumentando progresivamente. En un estudio realizado en EE.UU. en 186.457 niños y adolescentes agrupados por sexo, color e hispanos y no hispanos observaron que en todos los grupos había un incremento significativo en el diagnóstico de TDAH entre 1997-1998 y 2015 y 2016 (7). En cuanto a nuestro medio, en un estudio reciente llevado a cabo por Cerillo-Urbina y colaboradores, en la comunidad de Castilla la Mancha, se ha estimado que la prevalencia de TDAH en niños entre 4 y 6 años es de un 5,4 % (2,6 % el tipo en el que predomina el déficit de atención, 1,5% para el tipo con predominio de hiperactividad/impulsividad y 1,3 la combinación), siendo la prevalencia mayor en niños procedentes de familias con pocos recursos (8). Además, se estima que el trastorno continúa durante la adolescencia y edad adulta hasta en el 40-70% de los casos (2) por lo que su prevalencia mundial en adultos es aproximadamente del 2,5% (4). Por otro lado, a pesar de que se ha sugerido que el TDAH es más prevalente en niños que en niñas no se ha encontrado esta diferencia en dos estudios realizados en nuestro país (9,10). La razón por la que puede haber diferencias en el diagnóstico de TDAH entre niños y niñas se debe, en parte, a las diferencias que pueden existir en los síntomas predominantes dependiendo del sexo,

pero, además, algunos estudios aseguran que exactamente el mismo cuadro sintomatológico es evaluado de manera diferente en cada uno de los dos sexos. Por todo ello, en general se considera que, hoy en día, el TDAH se sobrediagnostica y que además hay un sesgo de género en su diagnóstico (11).

1.2. DIAGNÓSTICO

No existen marcadores, ni pruebas analíticas o psicométricas fiables o definitivas (12), por lo que su diagnóstico es fundamentalmente sintomatológico y basado en guías. Los criterios diagnósticos comúnmente utilizados para el diagnóstico tanto en niños como en adultos son el “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5” (DSM 5) y la Clasificación Internacional de Enfermedades 10 (CIE 10) (13). El DSM 5 lo define como un determinado grado de desatención o hiperactividad que resulta desadaptativo o incoherente con el grado de madurez del niño y que está presente antes de los 12 años (2). Esta guía considera que existen tres síntomas esenciales, los cuales tienen que estar presentes durante más de 6 meses: una disminución de la atención, la hiperactividad y la impulsividad (14). Mientras que la hiperactividad e impulsividad guardan relación con la socialización y las relaciones personales, el déficit de atención está más unido con las dificultades académicas y el logro de metas (2).

La hiperactividad se manifiesta como un niño que parece estar siempre en movimiento, levantándose en situaciones en las que debería estar sentado y haciendo ruido excesivo. La impulsividad, en cambio, se expresa por una incapacidad de controlar las acciones inmediatas o pensar antes de actuar. Por último, la inatención se caracteriza por la dificultad para mantener la atención y por la aparición de aburrimiento al cabo de pocos minutos después de iniciar una actividad (2).

A partir de esta serie de síntomas, el DSM 5 clasifica este trastorno en tres tipos: presentación predominante con falta de atención, presentación predominante con hiperactividad/impulsividad y el tipo combinado (que es el más frecuente) (14).

En base a las Guías de Práctica Clínica (GPC) se considera que el pediatra de atención primaria está obligado a comenzar una evaluación de un posible TDAH en todo niño de entre 4 y 18 años que presente problemas académicos o de conducta y cualquiera de los tres síntomas cardinales de este trastorno: inatención, hiperactividad o

impulsividad. Para llegar a un diagnóstico, es necesario comprobar que se cumplen los criterios del DSM-5 y para ello se debe obtener la información principalmente de los padres, profesores o cualquier persona involucrada en el cuidado del niño (2), para lo que se usan diferentes cuestionarios entre los que se incluye el The Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) (Figura 2).

1. Tiene en cuenta los sentimientos de otras personas.
2. Es inquieto/a, hiperactivo/a, no puede permanecer quieto/a por mucho tiempo.
3. Se queja con frecuencia de dolores de cabeza, de estómago, o de náuseas.
4. Comparte frecuentemente con otros niños/as chucherías, juguetes, lápices.
5. Frecuentemente tiene rabietas o mal genio.
6. Es más bien solitario/a y tiende a jugar solo/a.
7. Por lo general es obediente, suele hacer lo que le piden los adultos.
8. Tiene muchas preocupaciones, a menudo parece inquieto o preocupado/a.
9. Ofrece ayuda cuando alguien resulta herido, disgustado o enfermo.
10. Está continuamente moviéndose y es revoltoso/a.
11. Tiene por lo menos un/a buen/a amigo/a.
12. Pelea con frecuencia con otros niños/as o se meten con ellos/ellas.
13. Se siente a menudo infeliz, desanimado o lloroso/a.
14. Por lo general cae bien a los otros niños/as.
15. Se distrae con facilidad, su concentración tiende a disiparse.
16. Es nervioso/a o dependiente ante nuevas situaciones, fácilmente pierde la confianza en sí mismo/a.
17. Trata bien a los niños/as más pequeños/as.
18. A menudo miente y engaña.
19. Los otros niños se meten con él/ella o se burlan de él/ella.
20. A menudo se ofrece para ayudar (a padres, maestros, otros niños).
21. Piensa las cosas antes de hacerlas.
22. Roba cosas en casa, en la escuela o en otros sitios.
23. Se lleva mejor con adultos que con otros niños/as.
24. Tiene muchos miedos, se asusta fácilmente.
25. Termina lo que empieza, tiene buena concentración.

Figura 2.- Listado de ítems que se evalúan en el cuestionario SDQ. Tomada de (15).

Resulta, también, importante realizar un correcto diagnóstico diferencial y descartar que exista una hiperactividad o impulsividad fisiológica que podría considerarse como una variante de la normalidad y que en ningún caso debería ser considerada como parte

de una enfermedad. Desde el punto de vista médico deben descartarse problemas de déficits sensoriales que podrían provocar déficits de atención, algunos trastornos neurológicos como la epilepsia e infecciones o traumatismo, el consumo de estupefacientes o que todos estos síntomas puedan estar siendo provocados por efectos secundarios del consumo de diversos fármacos (2).

La mayoría de los niños con este trastorno presentan comorbilidades, tanto psiquiátricas como del aprendizaje. Algunas de la más frecuente son los trastornos de la conducta o el trastorno negativista desafiante. A su vez, pueden aparecer tanto trastornos de pánico como problemas relacionados con la depresión (2).

1.3. FACTORES CAUSALES

El TDAH es un trastorno multifactorial y complejo, el cual no se puede explicar por una sola causa, sino por una serie de procesos biológicos que interactúan entre si y que, además, guardan una estrecha relación con los factores ambientales que rodean a los individuos que lo padecen (16).

Encontramos, por lo tanto, dos factores principales que posteriormente darán lugar a unos cambio neuroquímicos y neuroanatómicos que estarán presentes en el transcurso de este trastorno.

1.3.1. Factores genéticos

Diferentes estudios de familias han establecido una base genética del TDAH, con una heredabilidad en torno al 75% (2) tanto en niños como en adultos (4), siendo la probabilidad de presentar el trastorno mayor si algún progenitor está afectado, hecho que multiplica por 8,2 el riesgo de padecer este trastorno (17).

Los estudios de genética molecular han relacionado el trastorno con varios genes en diferentes cromosomas y sus variaciones en el número de copias. Se trata, por tanto, de un trastorno de herencia poligénica, es decir, múltiples genes contribuyen al fenotipo del TDAH. (17).

Algunos estudios en familias y gemelos han demostrado, por otra parte, que el TDAH comparte influencias genéticas con otros trastornos psiquiátricos y del neurodesarrollo

como podrían ser los trastornos de conducta o los trastornos del espectro autista, entre otros (4).

1.3.2. Factores psicosociales y ambientales

Además de los factores genéticos involucrados en este trastorno, múltiples estudios han evaluado la relación entre la exposición prenatal a fármacos (algunos antidepresivos, antihipertensivos o el paracetamol) y la posterior aparición del TDAH; esta relación es objetivo de este Trabajo de Fin de Grado. Además, algunos estudios apuntan a que la prematuridad o bajo peso al nacimiento, alteraciones cerebrales como encefalitis o traumatismos que afectan al córtex prefrontal, una hipoxia, la hipoglucemia o la exposición a niveles elevados de plomo en la infancia temprana podrían guardar relación con el futuro desarrollo de este trastorno (2).

Por otra parte, también se ha relacionado la prevalencia de tabaquismo o niveles de estrés durante la gestación en madres y la posterior aparición del trastorno en sus hijos. Sin embargo, muchos autores creen que podría existir mayor prevalencia de estrés y tabaquismo en madres con TDAH por lo que estos dos factores podrían estar jugando como factores confusores. (17).

Ahondando en los factores culturales, algunos estudios han encontrado que el bajo nivel socioeconómico podría aumentar el riesgo de padecer TDAH (4), no obstante, no queda claro cómo este factor influye en la aparición de este trastorno; podría deberse tanto a las peores condiciones prenatales y perinatales de los niños de estatus socioeconómico más bajo, como al hecho de que en las familias con mayor predisposición de padecer TDAH, el nivel de desempleo sería mayor (4).

A su vez, se ha observado que la inestabilidad familiar, la presencia de algunos trastornos psiquiátricos en los padres o las adopciones podrían influir en la aparición y posterior devenir del TDAH (2).

En cuanto a los factores étnicos, algunos estudios han sugerido que determinadas etnias podrían presentar un riesgo mayor de sufrir este trastorno, aunque sus resultados no parecen ser excesivamente consistentes (4).

1.4. NEUROBIOLOGÍA DEL TDAH

Hoy en día, conocemos los circuitos de neurotransmisión cerebrales que están implicados en el TDAH (4) y que tanto la noradrenalina como la dopamina son los dos neurotransmisores de mayor relevancia en la fisiopatología y tratamiento farmacológico del TDAH (2). Este trastorno se ha asociado a niveles bajos de dopamina en el estriado y a un aumento en la densidad de lugares de recaptación (18). Esto explica que la principal acción del metilfenidato (fármaco más utilizado para el tratamiento) sea el aumento de dopamina en la hendidura sináptica. En este sentido, algunos estudios afirman que el sistema dopaminérgico jugaría un papel importante en el inicio de los síntomas motores, en la activación y en la reacción ante la novedad y en el sistema de recompensa (4).

A su vez, el sistema noradrenérgico tendría más influencia en la modulación de la excitación y afectaría a las áreas corticales que controlan la percepción del ruido y a la preparación cognitiva a los estímulos urgentes (4). El conocimiento de la implicación de un déficit del sistema noradrenérgico es más reciente y viene principalmente apoyada por la acción terapéutica de la atomoxetina (fármaco que inhibe preferentemente la recaptación de noradrenalina) y la de los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa 2 (clonidina y guanfacina) (8).

Además, existen factores neuroanatómicos asociados al TDAH. Entre las regiones cerebrales implicadas en estos déficits destacan la corteza frontal y parietal, los ganglios basales y el cuerpo calloso (Figura 3). Por un lado, varios estudios neurofisiológicos indican que en el TDAH existe un déficit en la función ejecutora, especialmente en la respuesta inhibitoria (18); el déficit en esta respuesta ejecutora (capacidad necesaria para lograr un propósito o dirigir la actividad hacia la meta) ha sido ligado tanto al circuito estriado dorsal como a la corteza prefrontal dorsolateral (19). Por otro lado, y quizás con mayor relevancia, existe un déficit en los procesos de motivación y refuerzo (18) en los que estarían más implicados los circuitos estriado ventral-frontal orbital (19).

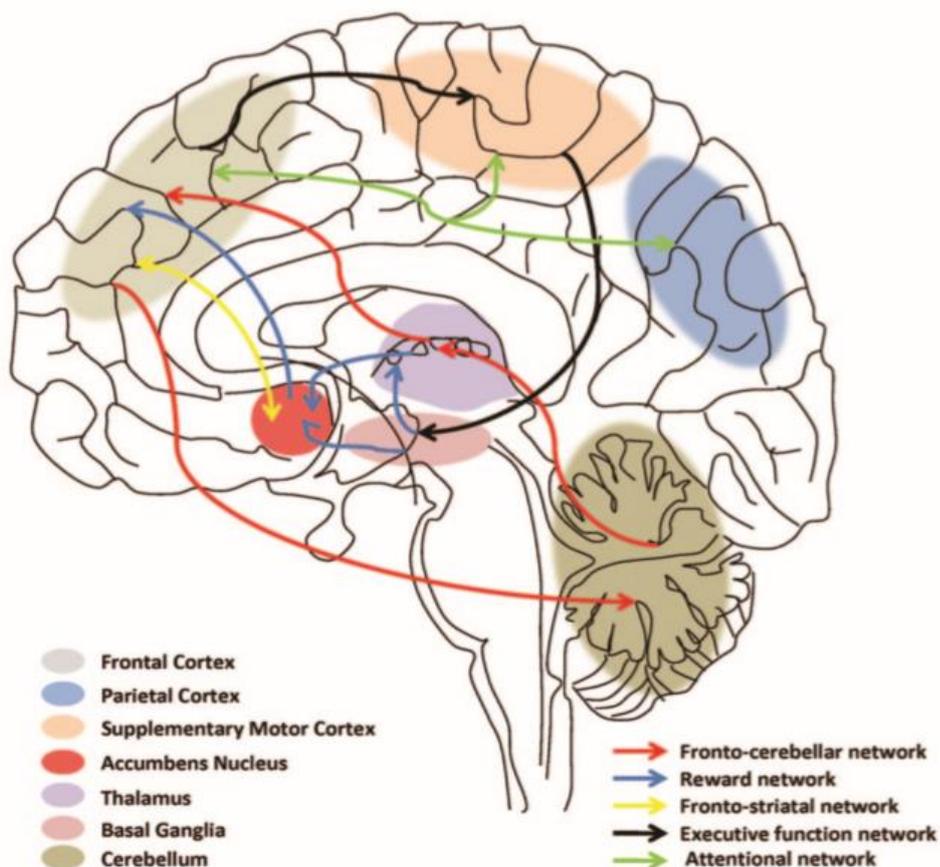


Figura 3.- Representación esquemática de los circuitos funcionales envueltos en la fisiopatología del TDAH. Tomada de (19).

1.5. TRATAMIENTO

El abordaje terapéutico del TDAH debe ser multidisciplinar, individualizado y consensado tanto con el paciente como con los familiares para el desarrollo de un plan que pueda llevar a la resolución de unos objetivos concretos que se adapten a las necesidades del paciente y su entorno (20). De esta manera, el tratamiento recomendado (Figura 4) consiste en intervenciones psicopedagógicas, psicosociales y cognitivo conductuales en todos los pacientes (12) y asociando tratamientos farmacológicos en los casos en los que sea necesario (20).

1.5.1. Terapias farmacológicas

Actualmente, existen cuatro fármacos autorizados en España para el tratamiento de este trastorno: metilfenidato, lisdexanfetamina, atomoxetina y la guanfacina (20).

El **metilfenidato**, inhibidor de la recaptación de ambas catecolaminas y facilitador de la liberación de dopamina, suele ser el primer fármaco que utilizar (21) puesto que se considera el fármaco con mayor evidencia y resulta eficaz para mejorar tanto los síntomas, como el rendimiento general y habilidades sociales del paciente (12).

Está indicado en niños a partir de 6 años y adolescentes cuando se haya demostrado la ineficacia de otras medidas no farmacológicas (22). Los efectos adversos más frecuentes son la aparición de insomnio, cefalea o nerviosismo (22), a veces pueden aparecer la anorexia, pérdida de peso, palpitaciones o molestias gastrointestinales (21). Existen formulaciones de liberación inmediata, modificada y retardada; en caso de que la respuesta al metilfenidato no fuera la esperada, antes de cambiar de fármaco, podría ser razonable cambiar la formulación (12).

El control de la presión arterial y la frecuencia cardíaca resulta especialmente importante en la fase de ajuste (12), y después son necesarios los controles, al menos, cada 6 meses (22). Se ha observado que el uso de este fármaco puede provocar tolerancia, dependencia y abuso y que, en algunos casos, podría provocar un aumento de los síntomas de ansiedad y agitación (21).

La **dexanfetamina** es un profármaco con un perfil de seguridad similar al del metilfenidato, pero del que tenemos menor evidencia científica disponible acerca de su eficacia. Tras su metabolización, activa también sistemas noradrenérgicos y dopaminérgicos y, en el TDAH, mejora y centra la actividad escolar, pero a veces se aprecia una hiperactividad de rebote cuando desaparece el rango terapéutico (21).

Está indicado en niños mayores de 6 años cuando el tratamiento previo con metilfenidato haya resultado inútil (24). Sus efectos adversos son los propios de la anfetamina (21), entre los que se incluyen la pérdida de peso, trastornos del sueño, mareos o trastorno gastrointestinales, entre otros (12).

Entre los fármacos no psicoestimulantes, encontramos la **atomoxetina**, un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina (12). La atomoxetina está indicada en el tratamiento del TDAH en niños mayores de 6 años y, a diferencia de los psicoestimulantes, está indicada también en adultos (24); siempre integrado en un programa de tratamiento multidisciplinar. Los vómitos, náuseas, cefalea, disminución del apetito e incremento de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca son los efectos adversos más comunes (24). Al no afectar a la liberación de dopamina no generan los síntomas de agitación y tendencia al abuso que pueden llegar a estar presentes con el metilfenidato (21).

La **guanfacina** está indicada en niños y adolescentes de 6 a 17 años cuando los estimulantes no son adecuados, no se toleran o han mostrado ser ineficaces. No debe utilizarse en mayores de 18 años por ausencia de evidencias suficientes (12). Se ha demostrado su eficacia para los síntomas del TDAH, pero su perfil de seguridad resulta “incierto y preocupante” (12). Entre sus efectos adversos más frecuentes aparecen los mareos, náuseas, disminución apetito, disminución tensión arterial, bradicardia o la irritabilidad. Resulta más raro, pero podría llegar a ser muy grave, la aparición de síncope o un incremento del intervalo Qt (25).

En el caso de pacientes que no responden o toleran ninguno de los cuatro fármacos anteriormente descritos, el bupropión, imipramina, clonidina o modafinilo podrían ser de utilidad; aunque no se encuentran autorizados (12).

1.5.2. Terapias no farmacológicas

A pesar de que la utilidad de las terapias no-farmacológicas en el TDAH haya sido cuestionada, varias guías recomiendan intervenciones psicopedagógicas, psicosociales y cognitivo-conductuales en todos los pacientes. Además, entre las recomendaciones se encuentran la dieta equilibrada y ejercicio regular en todos los pacientes con TDAH; dado que estas medidas han mostrado mejorar los síntomas y la calidad de vida de los pacientes (12).

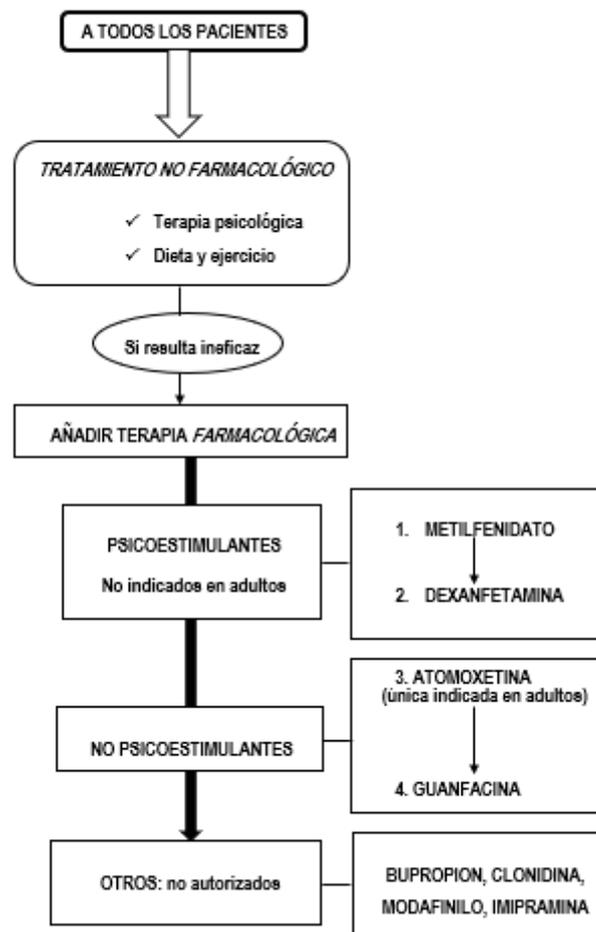


Figura 4.- Algoritmo del tratamiento del TDAH.

2. OBJETIVO

Analizar la relación entre la exposición prenatal a fármacos y el trastorno de déficit de atención e hiperactividad. Para ello se revisarán los estudios observacionales, revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados en los que se compare el riesgo de TDAH asociado a la exposición o no exposición intrauterina a distintos fármacos.

3. DESARROLLO

Fuente de datos

Se ha realizado un análisis bibliográfico de artículos publicados en la base de datos Medline a través de PubMed.

Estrategia de búsqueda

Para la búsqueda bibliográfica se siguió la guía PRISMA-P (26), se utilizaron como palabras clave: attention-deficit/hyperactivity disorder and pregnancy and drug exposure y como filtro, estudios en humanos.

Selección de estudios

Una vez realizada la búsqueda bibliográfica con los filtros mencionados, se leyeron los títulos y resúmenes y se seleccionaron las publicaciones que nombraban algún fármaco. Al finalizar la selección, se consultaron las referencias cruzadas para la obtención de más información y se realizó otra búsqueda en la que una de las palabras clave era un grupo farmacológico nombrado en los artículos seleccionados junto con: attention-deficit/hyperactivity disorder and pregnancy.

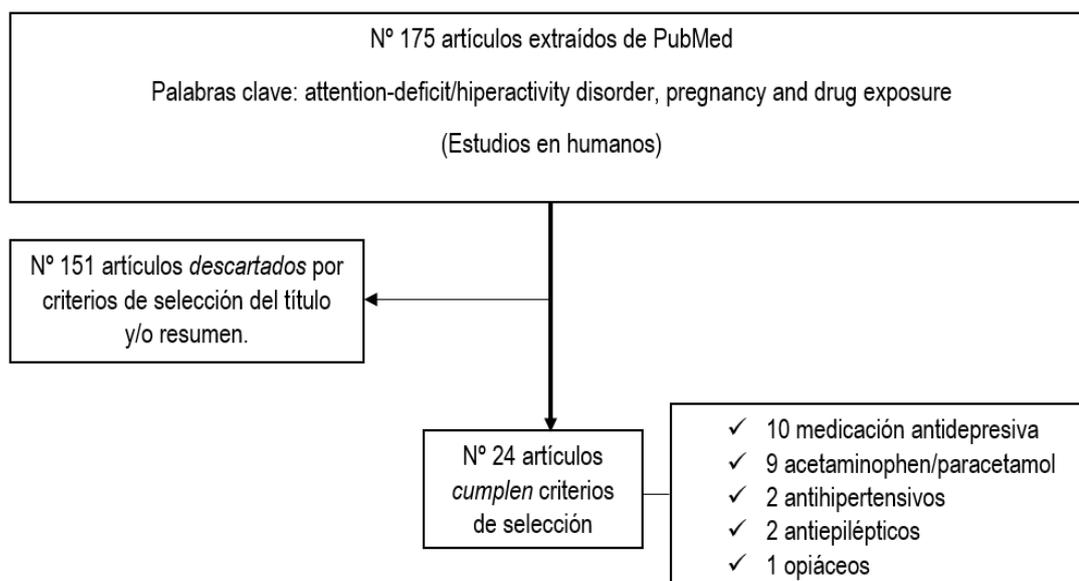
Lectura crítica

La lectura de los artículos se realizó siguiendo las guías Critical Appraisal Skill Programme (CASPe) para cada tipo de estudio.

El Critical Appraisal Skills Programme surgió en Inglaterra con el objetivo de facilitar la evaluación crítica de la literatura científica. Esta guía incluye cuestionarios con diferentes preguntas entre las cuales se incluyen las que analizan la validez interna del estudio (“¿Son válidos los resultados del estudio?”); las que tratan de identificar cuáles son los resultados de la investigación (“¿Cuáles son los resultados?”) y, en último lugar, las que analizan si los resultados de los estudios son extrapolables a las consultas (“¿Me serán útiles los resultados para atender a mis pacientes?”).

4. RESULTADOS

De las 175 referencias encontradas en PubMed se seleccionaron 24 que incluían en su título o resumen una referencia a algún fármaco o grupo de fármacos utilizado con fines médicos: 10 medicación antidepresiva, 9 acetaminophen/paracetamol, 2 antihipertensivos, 2 antiepilépticos y 1 opiáceos (Esquema 1).



Esquema 1. Resultados de la búsqueda en PubMed.

4.1. EXPOSICIÓN PRENATAL A FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS Y TDAH

En mayo de 2010 se publicó un estudio de cohorte realizado en los Países Bajos, de calidad media, que tenía como objetivo determinar el desarrollo funcional en niños nacidos de madres que fueron tratadas de su hipertensión gestacional con labetalol, metildopa o reposo en cama. En total se incluyeron 202 niños en edad escolar (alrededor de 6 años), divididos en 3 grupos y se comparó el riesgo de ser diagnosticado de TDAH en relación con el tratamiento recibido por la madre durante la gestación. Para el diagnóstico de TDAH se pasó un cuestionario a padres y profesores que valoraban la atención e hiperactividad del niño; como referencia diagnóstica debían estar presentes al menos tres criterios del DSM-III. A pesar de que el análisis estadístico indica que el riesgo es mayor en niños con exposición prenatal a labetalol (27), el número de casos incluidos es bajo (total 202) y según los autores puede existir un sesgo a la hora de incluir a los niños, por lo que ellos mismos concluyen que serán necesarios más estudios.

Más adelante, ya en 2017, se realizó una revisión sistemática de estudios publicados sobre los efectos adversos que presentan los niños de madres tratadas con fármacos antihipertensivos (28). El único artículo que se menciona relacionado con trastornos

del neurodesarrollo, es el de Huisjes et al. (1986), un estudio de cohorte con 44 pacientes, considerado por los autores de escasa calidad, en el que de acuerdo con la respuesta de los padres y profesores hay más hiperactividad en niños de madres tratadas con clonidina (fármaco antihipertensivo agonista de los receptores adrenérgicos alfa 2). De acuerdo con la ficha técnica la clonidina puede producir alteraciones en el desarrollo embrionario en animales por lo que no se recomienda su utilización durante el embarazo hoy en día.

4.2. EXPOSICIÓN PRENATAL A FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS Y TDAH

En 2017 se publicó en Canadá un metaanálisis en el que se comparaba la seguridad del tratamiento con antiepilépticos durante el embarazo. Para lograr esto, uno de los objetivos secundarios era la relación de este tratamiento con antiepilépticos y la posible aparición de TDAH. Mediante el análisis estadístico de los resultados obtenidos en cinco estudios de cohorte, en el que se incluía a 816 niños, se determinó que no existe una asociación entre el TDAH y la exposición prenatal o durante la lactancia a fármacos antiepilépticos (no se realizó un análisis de forma separada para cada fármaco) (29).

Posteriormente en 2019 se han publicado los resultados de un estudio de cohorte de buena calidad, en el que se incluyen 913.302 niños con una edad media de 9.4 años, de los cuales 880 había estado expuestos a valproato durante el embarazo. En este estudio se concluye que la probabilidad de sufrir TDAH es un 48% más elevada en niños cuyas madres habían consumido valproato durante el embarazo (30). Los propios autores indican que debido a los problemas que conlleva la utilización de valproato en el embarazo, los datos obtenidos de niños expuestos pueden tener un sesgo de selección.

4.3. EXPOSICIÓN PRENATAL A FÁRMACOS OPIÁCEOS Y TDAH

En 2012 fue publicado un estudio descriptivo con el objetivo de estudiar el neurodesarrollo en niños preescolares con madres adictas al consumo de opioides en tratamiento con buprenorfina. Este estudio se realizó en 28 niños y se observó un nivel significativamente alto de déficit de atención, impulsividad y TDAH. Esta sintomatología fue detectada al realizar diferentes test de comportamiento, pero

mientras que los profesores identificaban los síntomas, los padres no lo hacían. Tal y como comentan los propios autores del estudio es difícil diferenciar el efecto del consumo de buprenorfina del efecto del resto de factores ambientales en los que el niño se desarrolla y los problemas de los progenitores, por lo que esto podría explicar la razón por la que los padres no fueran capaces de identificar el déficit de atención que los profesores referían (31).

4.4. EXPOSICIÓN PRENATAL A PARACETAMOL Y TDAH

Entre 2013 y 2018 se han publicado ocho artículos de cohorte (Tabla 1) y un metaanálisis que fueron diseñados para investigar si la exposición prenatal a paracetamol puede ser relacionada con el riesgo de padecer TDAH. Las principales razones por la que las madres tomaron paracetamol durante el embarazo fueron dolor de cabeza, dolor de espalda, gripe y resfriado.

El primero de ellos (32), realizado en Noruega entre 1999 y 2008, incluyó a 2.919 madres con dos hijos. En este estudio se analizaba la relación entre el consumo de paracetamol y la alteración en algunos test de neurodesarrollo, entre los que se incluía la detección de la hiperactividad, pero no test específicos para la detección del TDAH. Las participantes en el estudio se reclutaron mediante la recogida de un cuestionario, que debían responder a la semana 17 y 30 del embarazo, y en el que se incluía la pregunta de si habían consumido paracetamol. Posteriormente se realizó un seguimiento de los hijos de las madres que habían sido incluidas en el estudio durante 3 años. Este diseño les permitió analizar el posible efecto de la exposición a paracetamol entre hermanos y entre expuestos y no expuestos teniendo en cuenta otros factores como la indicación para la toma de paracetamol. Los autores concluyen que hay una relación entre el consumo de paracetamol durante más de 28 días y un nivel más alto de hiperactividad al comparar hermanos con exposición y no exposición prenatal a paracetamol.

Posteriormente, en 2014, se publica un estudio realizado en Dinamarca en el que se evalúa la relación entre la exposición a paracetamol y el diagnóstico de TDAH en niños de 7 años mediante el cuestionario de capacidades y dificultades (SDQ) que responderían las madres o la persona responsable del niño (33). Se incluyeron un total de 64.322 participantes (36187 con exposición a paracetamol) y observaron un

incremento en el riesgo relativo (RR 1,13) de sufrir problemas de comportamiento relacionados con TDAH y una relación entre la duración de la exposición y el trimestre del embarazo (más efecto si el consumo de paracetamol es posterior al primer trimestre del embarazo).

En el mismo año otros autores de Nueva Zelanda publican un estudio con 871 niños evaluados a los 7 y 11 años, también por sus padres mediante el cuestionario SDQ, donde se obtuvo un incremento significativo en la puntuación de dificultad del test en el grupo de niños con exposición prenatal a paracetamol (34). En este estudio también se incluyó un grupo de niños expuestos a ibuprofeno y otro a antibióticos, en estos casos las puntuaciones del test no fueron diferentes a las del grupo control.

En 2016 Stergakouli y colaboradores (35) estudiaron la relación entre el consumo de paracetamol por parte de la madre durante y después del embarazo y el del padre con la aparición de problemas de comportamiento en los niños, incluida la hiperactividad, en sus hijos de aproximadamente cinco días en Inglaterra. Mediante este estudio los autores pretenden eliminar factores asociados al consumo de paracetamol por parte de los progenitores que puedan tener influencia en la determinación de la asociación entre el consumo de paracetamol prenatal y los trastornos del comportamiento. El diagnóstico de los problemas se realiza con el cuestionario SDQ que responden las madres. El estudio incluye 4.326 participantes de madres que consumieron paracetamol en la semana 18 o 32 del embarazo y 3.381 que no consumieron el fármaco y concluyen que los niños expuestos a paracetamol en la semana 32 tenían mayor riesgo (RR 1,29) de presentar problemas de hiperactividad. No hubo ningún efecto debido a la toma de paracetamol en la etapa postnatal, el consumo por parte de los padres, ni de otros factores sociales por lo que los autores descartan que los resultados se deban a otros factores sociales o comportamentales asociados al consumo de paracetamol.

En 2016 se publica otro estudio realizado en una cohorte de 2644 de madres y niños nacidos en España entre 2004 y 2007 (36). Las madres respondieron a un cuestionario en la semana 12 y 32 del embarazo que incluía preguntas referentes a la toma de paracetamol, dosis y duración del tratamiento (el 40% de las madres habían tomado paracetamol) y los niños fueron valorados con diferentes test para la detección de

trastornos del desarrollo neurocognitivo. Con el objetivo de detectar la presencia de TDAH se pasó el test Conner's Kiddie Continuous Performance test (K-CPT). El análisis de los resultados mostró un incremento en el riesgo relativo de 1,32 de ser diagnosticado de TDAH en niños con exposición prenatal a paracetamol.

El siguiente de los estudios (37) fue realizado por parte de los autores de la primera publicación, que incluía cohortes de niños de Noruega. El objetivo fue examinar si el paracetamol prenatal se asociaba a TDAH después de ajustar a distintos factores de confusión como las indicaciones y síntomas de TDAH por parte de los padres. Se concluye que la exposición por más de 29 días a paracetamol durante el embarazo se asocia a un riesgo mayor de TDAH (RR 2.20) después de analizar los datos teniendo en cuenta los factores de confusión.

En 2017 en un estudio realizado en Noruega (38) se investigó la posible asociación entre la exposición prenatal al paracetamol y la metilación del ácido desoxirribonucleico (ADN) en niños diagnosticados de TDAH. Este estudio de cohortes fue realizado en 384 participantes divididos en 4 categorías: no expuestos a paracetamol sin TDAH, expuestos a paracetamol sin TDAH, no expuestos a paracetamol con TDAH (control) y expuestos a paracetamol con TDAH. A su vez, entre los expuestos se diferencia los que tienen un consumo esporádico (entre 6 y 19 días) y los que lo consumen a largo plazo (más de 20 días). En el estudio se observa que existe una metilación alterada del DNA en algunos genes en niños diagnosticados de TDAH que estuvieron expuestos al paracetamol durante más de 20 días durante la gestación.

En 2018 se publicó otro estudio de cohortes (39) con el objetivo de examinar la asociación prospectiva entre los niveles de metabolitos en el plasma materno de paracetamol y el diagnóstico de TDAH en sus hijos. Tras el ajuste de diversos factores de confusión (como los factores asociados al uso de paracetamol: fiebre, inflamación o infección intrauterina), los análisis estadísticos reflejaron una asociación estadísticamente significativa entre los niveles sanguíneos de paracetamol en los 1-3 días posteriores al parto y la aparición de TDAH en los hijos.

Tabla 1. Características del diseño de los estudios con paracetamol.

<i>Estudios de Cohortes</i>	<i>Participantes totales</i>	<i>Expuestos</i>	<i>No expuestos</i>	<i>Definición del caso</i>	<i>País</i>
Brandlistuen et al, 2013	48.631	22.418	26.213	Ages and Stages Questionare (ASQ)	Noruega
Liew et al, 2014	64.322	36.187	28.135	CIE-10, SDQ	Dinamarca
Thompson et al, 2014	871	435	434	SDQ	Nueva Zelanda
Stergoakouli et al, 2016	14.541	3.381	11.160	SDQ	Inglaterra
Avella-García et al, 2016	2001	828	1173	DSM-IV	España
Ystrom et al, 2017	11.2973	47.601	45.615	CIE-10	Noruega
Gervin et al, 2017	385	192	192	CIE-10	Noruega
Ji et al, 2018	1.180	188	992	CIE-9, CIE-10	EE. UU.

Ya en el año 2019 se publica un metaanálisis (40) cuyo objetivo es evaluar la asociación entre el consumo de paracetamol durante la gestación y la aparición de TDAH en los descendientes. En él se incluyen 8 estudios de cohorte con un total de 244.940 participantes. Los análisis estadísticos indican que la exposición materna a paracetamol durante la gestación aumenta el riesgo de TDAH en sus descendientes (RR 1,25). Por otro lado, si la exposición es en el tercer trimestre el riesgo de padecer TDAH es mayor (RR 1,26). En cuanto a la duración de la exposición, los resultados reflejan que los hijos de las madres que utilizan paracetamol durante más de 28 días en la gestación tienen mayor riesgo (RR 1,63).

4.5. EXPOSICIÓN PRENATAL A FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS Y TDAH

En total se han publicado entre 2010 y 2017, nueve estudios observacionales (Tabla 2) que tenían como objetivo investigar la asociación entre la exposición prenatal a antidepresivos y el TDAH. Posteriormente en 2017 se realizó un metaanálisis (41) que incluía todos los estudios de cohorte publicados y, un año más tarde, en 2018 se publicó una revisión sistemática y análisis de tres estudios caso-control y cinco de cohorte (42). En ambos casos se han tenido en cuenta numerosos factores de confusión que pueden

dar lugar a errores en la interpretación de los resultados, principalmente el diagnóstico de una enfermedad psiquiátrica en la madre, condiciones socioeconómicas, tipo de antidepresivo, periodo de embarazo en el que lo ha tomado y duración de tratamiento.

De acuerdo con las guías CASPe he considerado este metaanálisis y la revisión sistemática como de buena calidad, con resultados válidos y que podrían ser reproducibles en nuestro medio siempre teniendo en cuenta las limitaciones de los resultados procedentes de estudios observacionales. Por todo ello, centraré la descripción de los resultados a los obtenidos en estos dos estudios.

En 2017, Jiang y colaboradores (41) publicaron el mencionado metaanálisis con el objetivo principal de evaluar la asociación entre la exposición fetal a fármacos antidepresivos y la posterior aparición de TDAH. Para ello, seleccionaron seis estudios de cohortes y tras el análisis conjunto de los resultados observaron una asociación estadísticamente significativa entre el consumo de estos fármacos y la posterior aparición del TDAH (RR 1.34) a pesar de que el análisis de heterogeneidad de los estudios indicó que era alta. Además, esta asociación no fue estadísticamente significativa cuando se comparó el riesgo de los expuestos con el de niños nacidos de madres con trastornos psiquiátricos pero que no habían sido tratadas durante la gestación. A su vez, el análisis conjunto de los resultados de tres estudios en los que se investigó la asociación entre el consumo de antidepresivos antes del embarazo y el TDAH también mostró una asociación significativa entre consumo de antidepresivos antes de la gestación y niños diagnosticados de TDAH (RR 1.82). Sin embargo, el riesgo de TDAH en niños nacidos de madres tratadas con antidepresivos antes de la gestación o de madres tratadas durante el embarazo o de madres diagnosticadas de enfermedad psiquiátrica tratadas o no tratadas no fue diferente. Los autores concluyen que el efecto de los antidepresivos sobre el riesgo de presentar TDAH podría estar sobreestimando debido a que la propia psicopatología de la madre podría ser un factor de confusión. Además, al comparar el riesgo entre hermanos expuestos o no a antidepresivos no se obtuvo ninguna diferencia.

Tabla 2. Características del diseño de los estudios con antidepresivos

	<i>Diseño del estudio primario</i>	<i>Número de niños</i>	<i>Número de casos</i>	<i>Definición del caso</i>	<i>Periodo y país</i>
Castro et al, 2016	Casos-control	5.498	1.701	CIE-9	EE. UU. (1997-2010)
Clements et al, 2015	Casos-control	7.874	2.243	CIE-9	EE. UU. (1997-2010)
Figueroa et al, 2010	Casos-control	38.572	431	CIE-9	EE. UU. (1997-2006)
Laugesen et al, 2013	Cohortes	877.778	12.841	CIE-8, CIE-10	Dinamarca (1996-2009)
Malm et al, 2016	Cohortes	64.754	514	CIE-10	Finlandia (1996-2010)
Man et al, 2017	Cohortes	190.618	5.659	CIE-9	Hong Kong (2001-2009)
Sujan et al, 2017	Cohortes	1.580.629	32.924	CIE-9, CIE-10	Suecia (1996-2012)
Clark et al, 2016	Cohortes	49178	2506	SQD	Dinamarca (1996-2002)
Boukhris et al, 2017	Cohortes	144.406	4564	CIE 9-10	Canadá (1998-2009)

Finalmente, en 2018, Morales y colaboradores (42) realizaron una revisión sistemática con el mismo objetivo que el anterior. Para ello se seleccionaron cuatro estudios de cohorte y tres casos-control en los que se estudiaron en total 3.585.686 niños y 40.585 casos. La asociación fue significativa tanto en el caso de consumo de antidepresivos durante la gestación, como con el consumo de estos fármacos antes de la gestación (RR 1.38). Un único estudio observacional media la relación entre el consumo paterno de antidepresivos durante la gestación y la aparición posterior del trastorno, siendo también estadísticamente significativo (RR 1.78). Sin embargo, al comparar en un único estudio de cohortes el consumo de antidepresivos frente a mujeres no expuestas, pero con antecedentes de trastornos afectivos, no resultó estadísticamente significativo. Los estudios son heterogéneos en su diseño y método de análisis y según los autores las limitaciones principales con la mayoría de los estudios observacionales incluirán las informaciones incompletas de las historias psiquiátricas de las madres y el inadecuado ajuste de la gravedad de la depresión en las gestantes; lo que podría estar relacionado con los objetivos de interés.

5. DISCUSIÓN

La utilización de fármacos durante el embarazo es un asunto médico de gran importancia ya que los posibles efectos adversos no solo afectan a la mujer embarazada, sino que también pueden afectar al embrión o feto en desarrollo, dando lugar a alteraciones que perduren a lo largo de la vida del niño nacido tras una exposición prenatal. En Estados Unidos se calcula que hay aproximadamente seis millones de mujeres embarazadas al año. El 70-80% de estas mujeres recibirán medicación durante el primer trimestre del embarazo, y esta cifra aumenta hasta el 90% cuando hablamos de mujeres que reciben algún tipo de medicación durante cualquier trimestre del embarazo (43). La exposición a fármacos durante el primer trimestre se asocia principalmente con un riesgo incrementado de malformaciones teratogénicas mientras que la exposición durante el segundo y tercer trimestre puede dar lugar a alteraciones del neurodesarrollo, que no suelen ser diagnosticadas inmediatamente por lo que a veces no se llega a relacionar la alteración con la exposición causante. Por otro lado, no disponemos de datos de seguridad sobre la utilización de los fármacos durante el embarazo ya que no es posible realizar ensayos clínicos en esta etapa y debemos guiarnos por los resultados obtenidos en diferentes especies animales u obtener información a partir de estudios observacionales, cohorte y caso-control y posteriores metaanálisis. Estos estudios nos permiten establecer una relación con la exposición al agente de estudio, en nuestro caso a fármacos y el riesgo de padecer TDAH.

Uno de los problemas de salud que aparece con frecuencia durante el embarazo es la hipertensión (aproximadamente un 7% de mujeres embarazadas presentan hipertensión, bien desde el inicio o desarrollada durante el embarazo). Las publicaciones sobre los efectos adversos del tratamiento con fármacos antihipertensivos sobre el niño expuesto en la etapa prenatal sugieren que estos pueden presentar bajo peso, anomalías congénitas y un incremento de muerte perinatal. Sin embargo, los estudios en los que se basan estas sospechas/sugerencias son de escasa calidad. Hoy en día el tratamiento recomendado para su tratamiento es la metildopa. Este fármaco se ha asociado a un incremento del riesgo de los efectos adversos mencionados. En cuanto al TDAH el único estudio publicado con metildopa concluye

que no hay un aumento de riesgo de presentar TDAH, pero los resultados no son concluyentes.

A pesar de que la epilepsia es un problema médico que debe ser tratado durante el embarazo, ya que las consecuencias de las crisis comiciales pueden ser mayores que el tratamiento farmacológico para evitarlas, hay pocos resultados concluyentes sobre las consecuencias del tratamiento y la presencia de TDAH en el niño expuesto, aunque las publicaciones revisadas sugieren que el único fármaco que puede incrementar el riesgo de TDAH es el valproato. Es conocido que el tratamiento de la epilepsia con valproato está asociado a problemas teratógenos y del desarrollo por lo que parece razonable pensar que también podría existir una mayor probabilidad de padecer TDAH, sin embargo, los resultados de los estudios publicados no son concluyentes.

Conocemos, por otro lado, que los opiáceos que una mujer embarazada tome durante el embarazo fácilmente atravesarán la membrana placentaria y llegarán al feto. Las consecuencias de la acción de los opiáceos sobre el feto son difíciles de determinar ya que van a interactuar con los factores ambientales y genéticos que han podido contribuir al abuso de drogas por parte de la madre. Pero dada la alta incidencia de problemas de comportamiento y cognitivos, y en concreto del TDAH observado en el en niños de madres tratadas con buprenorfina durante el embarazo, se recomienda una atención especial en estos niños.

El consumo de paracetamol entre las mujeres embarazadas incluidas en los estudios revisados está en el 50% aproximadamente lo cual está dentro del rango estimado en otras publicaciones (40). Los resultados de los estudios observacionales revisados muestran un aumento del riesgo de presentar TDAH en niños con exposición prenatal a paracetamol. Sin embargo, dado que los resultados provienen de estudios observacionales donde la coexistencia de dolor, fiebre o malestar pueden ser factores de confusión no tenidos en cuenta en todos los casos, el comité de la sociedad para la medicina materno-fetal (SMFM) sugiere que los resultados no son concluyentes y no deben dar lugar a cambios en la utilización del paracetamol durante el embarazo. Sin embargo, Olsen y Liew (2017), autores de algunos de los estudios revisados, muestran su falta de acuerdo en un artículo de opinión (44) y consideran que se debería recomendar a las gestantes evitar el uso de paracetamol en casos en los que su

utilización no sea estrictamente necesaria. Para Olsen y Liew a pesar de que los datos se han obtenido de estudios de observacionales, el hecho de que se haya encontrado un mayor riesgo de TDAH en niños con exposición prenatal a paracetamol respecto a sus hermanos no expuestos (ver 1ª estudio en resultados) y que en la mayoría de las publicaciones se hayan analizado los resultados teniendo en cuenta los factores de confusión deberían ser suficientes para que se tomaran precauciones ya que los niños podrían verse beneficiados al no sufrir las consecuencias del paracetamol en caso de que las produjera. En este sentido, cabe destacar que el paracetamol se toma sin prescripción en muchos casos para situaciones en las que no existe una razón suficientemente justificada.

El uso de antidepresivos durante el embarazo es algo relativamente común, sobre todo de inhibidores de la recaptación de serotonina, y su consumo ha aumentado considerablemente en los últimos años. Según un estudio realizado en Estados Unidos, mientras que en 2001 aproximadamente un 2% de las gestantes recibieron una prescripción de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, ese porcentaje aumentó hasta el 12% en 2013 (45). En Europa se ha estimado que la frecuencia de depresión durante el embarazo oscila entre el 3 y 17% y que los antidepresivos son uno de los grupos de fármacos más utilizados durante el embarazo. Los estudios realizados en animales de experimentación han dado lugar a resultados dispares, unos muestran anomalías en el cerebro y desarrollo de animales con exposición prenatal a antidepresivos mientras que otros no ven cambio (45). En cuanto a los estudios observacionales en humanos, a pesar de que algunos relacionan el consumo de antidepresivos con un ligero aumento del riesgo de padecer TDAH, parece que los resultados podrían ser debidos a diversos factores de confusión. Los autores de las publicaciones revisadas sugieren que el aumento de riesgo se debería al trastorno psiquiátrico de la madre, consume o no antidepresivos, y no tanto a la propia exposición a los fármacos antidepresivos por lo que indican que no se debe adoptar ninguna medida para detener el uso de antidepresivos durante el embarazo ya que las consecuencias de una depresión no tratada pueden ser más graves, tanto para la madre como su hijo, que la exposición a fármacos. Por otro lado, y como ocurre con el resto de los fármacos revisados, los resultados publicados no son concluyentes y son necesarios más estudios.

6. CONCLUSIONES

1.- No hay estudios concluyentes que indiquen que hay mayor riesgo de presentar TDAH en niños expuestos en la etapa prenatal al tratamiento de primera elección (metildopa) para la hipertensión gestacional.

2.- La utilización de valproato durante el embarazo se ha asociado a un aumento en la incidencia de TDAH, aunque los resultados no son concluyentes dado el efecto del tratamiento sobre el desarrollo y la cognición. Esta asociación entraría dentro de lo esperable.

3.- El consumo de opiáceos puede producir un incremento en la aparición de TDAH, pero es difícil separar el efecto del fármaco del resto de factores que pueden alterar el desarrollo del hijo de padres adictos a drogas.

4.- El consumo de paracetamol, especialmente en el tercer trimestre del embarazo, parece aumentar el riesgo de padecer TDAH por lo que deberían revisarse las guías de recomendación y utilizarlo solo en casos estrictamente necesarios.

5.- La exposición a fármacos antidepresivos durante el embarazo podría aumentar el riesgo de trastornos del neurodesarrollo, entre ellos el TDAH, pero la propia psicopatología de la gestante podría estar jugando como un factor confusor por lo que resulta complicado concluir que el efecto del fármaco es el causante de este incremento en el riesgo de padecer TDAH.

En resumen, a pesar de que el consumo de fármacos durante el embarazo es elevado, y que en la mayoría de los casos estas atraviesan la barrera placentaria y llegan al feto, los resultados de los estudios que relacionan la presencia de TDAH con la exposición a fármacos no son concluyentes.

7.- BIBLIOGRAFÍA

1. Thome J, Jacobs KA. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a 19th century children's book. *Eur Psychiatry*. 2004;19(5):303–6.
2. Inés M, Vicario H, Esperón CS. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). *Sepeap*. 2014; 18(9):3–25.

3. Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *ADHD Atten Deficit Hyperact Disord*. 2010;2(4):241–55.
4. Faraone S, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar J, Ramos-Quiroga JA, Rohde LA, Sonuga-Barke E, Tannock R, Franke B. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature Reviews Disease Primers*. 2015; 1:1-23
5. Polanczyk G, Silva de Lima M, Lessa Horta B, Biederman J, Rohde, LA. The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review. *Am J Psychiatry*. 2007; 164(6):942-948.
6. Simon V, Czobor P et al Prevalence and correlates of adult attention deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2009;194(3):204-11.
7. Xu G, Strathearn L, Liu B, Yang B, Bao W. Twenty-Year Trends in Diagnosed Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Among US Children and Adolescents, 1997-2016. *JAMA Netw Open*. 2018;1(4): e181471.
8. Cerrillo-Urbina AJ, García-Hermoso A, Martínez-Vizcaíno V, Pardo-Guijarro MJ, Ruiz-Hermosa A, Sánchez-López M. Prevalence of probable Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder symptoms: Result from a Spanish sample of children. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):1–7.
9. Servera M, Cardo E. ADHD rating scale-IV in a sample of Spanish schoolchildren: normative data and internal consistency for teachers and parents. *Rev Neurol*. 2007; 45:393–9.
10. Cardo E, Servera M, Llobera J. Estimation of the prevalence of attention deficit hyperactivity disorder among the standard population on the island of Majorca. *Rev Neurol*. 2007; 44:10–4.
11. Bruchmüller K, Margraf J, Schneider S. Is ADHD diagnosed in accord with diagnostic criteria? Overdiagnosis and influence of client gender on diagnosis. *J Consult Clin Psychol*. 2012;80(1):128–38.
12. Tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH): Actualización. *Boletín Terapéutico Andaluz*. 2018;33(4):28-36.

13. British Psychological Society. A deficit Hyperactivity Disorder: Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. Gran Bretaña: NCCM; 2009.
14. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Arlington: American Psychiatric Association; 2013.
15. Mata Zubillaga D, Suárez Rodríguez Á, Torres Hinojal C, Carro Serrano a, Ortega García E. Uso del Cuestionario de Capacidades y Dificultades (SDQ) como instrumento de cribado de trastornos psiquiátricos en la consulta de pediatría de atención primaria. Boletín la Soc. Pediatría Astur. Cantab. Castilla y León. 2009; 49:259–62.
16. Herreros O, Rubio B, Sánchez F, García R. Etiology of ADAH: a review. Rev Psiquiatr Infanto-Juv. 2002; 19 (1): 82-8.
17. Soutullo C, Díez A. Manual de Diagnóstico y Tratamiento del TDAH. Madrid: Médica Panamericana; 2007
18. Frank MJ, Santamaria A, O'Reilly RC, Willcutt E. Testing computational models of dopamine and noradrenaline dysfunction in attention deficit/hyperactivity disorder. Neuropsychopharmacology. 2007;32(7):1583–99.
19. Purper-Ouakil D, Ramoz N, Lepagnol-Bestel AM, Gorwood P, Simonneau M. Neurobiology of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. Pediatric Research. 2011;69(5):69-76
20. Servicio Andaluz de Salud, Junta de Andalucía [Internet]. España: Consejería de Salud;2017 [citado el: 15 de marzo de 2019]. Disponible en: https://ws027.juntadeandalucia.es/contenidos/servicios/SaludMental/pdf/Prot_TDAH_17022017.pdf
21. Florez J. Farmacología Humana. 6ª ed. Barcelona: Elsevier; 2014.
22. Ficha técnica [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; 2017 [citado el 20 de marzo de 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/55369/55369_ft.pdf

23. Ficha técnica [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; 2017 [citado el 20 de marzo de 2019]. Disponible en: http://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/77643/77643_ft.pdf
24. Ficha técnica [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; 2015 [citado el 20 de marzo de 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/67660/FT_67660.html.pdf
25. Ficha técnica [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; 2017 [citado el 20 de marzo de 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151040002/FT_1151040002.html.pdf
26. Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y de metaanálisis. 2010; 135(11): 507-511.
27. Pasker-De Jong PCM, Zielhuis GA, Van Gelder MMHJ, Pellegrino A, Gabreëls FJM, Eskes TKAB. Antihypertensive treatment during pregnancy and functional development at primary school age in a historical cohort study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2010;117(9):1080–6.
28. Fitton CA, Steiner MFC, Aucott L, Pell JP, Mackay DF, Fleming M, et al. In-utero exposure to antihypertensive medication and neonatal and child health outcomes: A systematic review. *J Hypertens.* 2017;35(11):2123–37.
29. Veroniki AA, Rios P, Cogo E, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: A systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7(7):1–12.
30. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalsgaard S. Association of Prenatal Exposure to Valproate and Other Antiepileptic Drugs With Risk for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring. *JAMA Netw Open.* 2019;2(1): e186606.

31. Wahlsten VS, Sarman I. Neurobehavioural development of preschool-age children born to addicted mothers given opiate maintenance treatment with buprenorphine during pregnancy. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2013;102(5):544–9.
32. Brandlistuen RE, Ystrom E, Nulman I, Koren G, Nordeng H. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: A sibling-controlled cohort study. *Int J Epidemiol*. 2013;42(6):1702–13.
33. Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee PC, Olsen J. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediatr*. 2014;168(4):313–20.
34. Thompson JMD, Waldie KE, Wall CR, Murphy R, Mitchell EA. Associations between acetaminophen use during pregnancy and ADHD symptoms measured at ages 7 and 11 years. *PLoS One*. 2014;9(9).
35. Stergiakouli E, Thapar A, Smith GD. Association of acetaminophen use during pregnancy with behavioral problems in childhood: Evidence against confounding. *JAMA Pediatr*. 2016;170(10):964–70.
36. Avella-Garcia CB, Julvez J, Fortuny J, Rebordosa C, García-Esteban R, Riano Galán I, et al. Acetaminophen use in pregnancy and neurodevelopment: Attention function and autism spectrum symptoms. *Int J Epidemiol*. 2016;45(6):1987–96.
37. Ystrom E, Gustavson K and Brandlistuen RE (2017) Prenatal exposure to acetaminophen and risk of ADHD. *Pediatrics*. Epub ahead of print November. DOI: 10.1542/peds.2016-3840.
38. Gervin K, Nordeng H, Ystrom E, Reichborn-Kjennerud T, Lyle R. Long-term prenatal exposure to paracetamol is associated with DNA methylation differences in children diagnosed with ADHD. *Clin Epigenetics*. 2017;9(1):1–9.
39. Ji Y, Riley AW, Lee LC, Hong X, Wang G, Tsai HJ, et al. Maternal biomarkers of acetaminophen use and offspring attention deficit hyperactivity disorder. *Brain Sci*. 2018;8(7):1-15.
40. Gou X, Wang Y, Tang Y, Qu Y, Tang J, Shi J, et al. Association of maternal prenatal acetaminophen use with the risk of attention deficit/hyperactivity disorder in offspring: A meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry*. 2019;53(3):195–206.

41. Jiang HY, Peng CT, Zhang X, Ruan B. Antidepressant use during pregnancy and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in the children: a meta-analysis of cohort studies. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2018;125(9):1077–84.
42. Morales DR, Slattery J, Evans S, Kurz X. Antidepressant use during pregnancy and risk of autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder: Systematic review of observational studies and methodological considerations. *BMC Med.* 2018;16(1):1–14.
43. Ahizechukwu C, Dooley KE, Sheffield J. Pharmacologic Research in Pregnant Women-Time to Get It Right. *NEJM.* 2019;14(1): 1293-1295.
44. Olsen J, Liew Z. Fetal programming of mental health by acetaminophen? Response to the SMFM statement: prenatal acetaminophen use and ADHD. *Expert Opin. Drug Saf.* [Internet]. 2017;16(12):1395–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28942678>
45. Sujan AC, Öberg AS, Quinn PD, D’Onofrio BM. Annual Research Review: Maternal antidepressant use during pregnancy and offspring neurodevelopmental problems – a critical review and recommendations for future research. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip.* 2018; pp.