

Trastorno por déficit de atención. Comorbilidad y efectos prospectivos

RESUMEN

Se presentan los hallazgos relacionados con los factores de comorbilidad del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Actualmente se propone un diagnóstico diferencial por paciente para identificar los síntomas de comorbilidad que pueden causar confusión en el diagnóstico. Se revisan las investigaciones en torno a la relación entre trastorno por déficit de atención y los siguientes sistemas de comorbilidad: trastorno disocial, trastorno negativista, desafiante y trastorno del estado de ánimo. Se menciona en la etiología: resistencia generalizada a la hormona tiroidea y anomalías en los neurotransmisores. Se propone un tratamiento combinando metilfenidato y terapia cognitivoconductual. Se enuncian los efectos prospectivos del trastorno por déficit de atención con personalidad antisocial, abuso de drogas y delincuencia.

SUMMARY

Actual findings related to attention deficit disorder diagnosis, comorbidity, and prospective effects are presented. Actual research proposes a patient differential diagnosis to identify comorbidity symptoms that can confuse the diagnosis. Current research concerning the relationship between attention deficit disorder and the next comorbidity systems such as disocial disorder, negative-opposite disorder, and anomic state disorders is presented. Etiology is mentioned, including generalized resistance to thyroid hormone and neurotransmission abnormalities. A treatment is proposed combined with methylphenidate use and behavioral-cognitive therapy, together with ADD prospective effects with antisocial personalities, drug abuse, and delinquency presented.

Aun cuando fue en 1937 que Bradley publicó sus observaciones sobre los efectos benéficos del sulfato de amfetamina (benzedrina) en niños hospitalizados con problemas de conducta, ya en 1904 Meyer informaba de las dificultades conductuales caracterizadas por la inatención e impulsividad que seguían a un trauma cerebral.^{1,2} Si bien con el transcurso del tiempo han cambiado las denominaciones asignadas a tales trastornos y diagnósticos (disfunción cerebral mínima, síndrome del niño hiperactivo, desorden de déficit de atención con y sin hiperactividad), la nomenclatura actual, *trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH)*, permanece sin cambios en el DSM IV,³ aunque con sutiles diferencias.

Según el manual *Diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, el TDAH es un patrón persistente de desatención o hiperactividad-

impulsividad más frecuente y grave que el observado en sujetos de un nivel de desarrollo similar.³ Para el diagnóstico se requiere conjuntar seis o más síntomas de desatención, con una persistencia mínima de seis meses y una intensidad desadaptativa e incoherente en relación con el nivel de desarrollo, aunados a seis síntomas de hiperactividad-impulsividad con la misma persistencia e intensidad.

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad en el cual predomina la primera alteración se identifica si durante seis meses han persistido síntomas de desatención con menos de seis síntomas de hiperactividad-impulsividad.

Aquél en el cual sobresale la hiperactividad-impulsividad se caracteriza por la persistencia de dichos síntomas durante mínimo seis meses, con menos de seis síntomas de desatención.

Palabras clave

Trastorno por déficit de atención con hiperactividad

Key words

Attention deficit disorder with hyperactivity

La incidencia de TDAH es mayor en niños varones en una relación de 3 a 1 respecto al género opuesto. Aunque en las niñas representa un porcentaje significativo y causa más problemas cognoscitivos, es menos identificable puesto que ellas presentan menos conductas disruptivas e hiperactividad.⁴

Tanto psiquiatras infantiles como pediatras pueden llevar a cabo el diagnóstico partiendo de los antecedentes referidos por los padres, maestros y cuidadores. La Academia Americana de Psiquiatría Infantil y Adolescente no recomienda prueba diagnóstica específica (electroencefalografía, análisis de sangre, estudio de tiroides o pruebas psicológicas).⁵

Por lo anterior, debe llevarse a cabo un diagnóstico diferencial para cada paciente con el fin de identificar la comorbilidad de los síntomas, entre los cuales los problemas de aprendizaje tienen alta comorbilidad (relacionados en 25 a 35 % con TDAH) y pueden confundir el diagnóstico. El diagnóstico no debe fundamentarse en una respuesta positiva a los estimulantes, pues la respuesta es idéntica en niños normales y con déficit de atención.⁶

Algunas de las causas que se mencionan como relacionadas con TDAH son:

- Resistencia generalizada a la hormona tiroidea. Se ha reportado una asociación entre una mutación en el receptor β -tiroideas sobre el cromosoma 3 y TDAH.^{7,8} El gen mutante produce una resistencia periférica a la acción de la hormona tiroidea, causando una condición tiroidea singular ahora llamada RTH; 42 % de los adultos y 70 % de los menores positivos a RTH fueron diagnosticados con déficit de atención. Se encuentra que estos niños son además cortos de estatura, de peso bajo, proclives a infecciones respiratorias del tracto superior y con problemas de audición y lenguaje.
- El azúcar y los aditivos de los alimentos. Estudios controlados no han demostrado tal asociación.^{9,10}
- Anormalidades en los neurotransmisores.

Un estudio realizado con mapeo cerebral usando fludeoxiglucosa F18 presentó claras reducciones en la utilización de la glucosa.¹¹ Algunos de los estudios mostraron que los

estimulantes actúan fisiológicamente incrementando el metabolismo cerebral, hipótesis que no ha podido ser confirmada pues los sujetos presentan respuestas clínicas excelentes al tratamiento.¹² Por otro lado, en estudios con resonancia magnética se han observado anormalidades en el cuerpo calloso de las personas diagnosticadas con déficit de atención.^{13,14}

El tratamiento del déficit de atención es planeado en términos de las necesidades del individuo. En numerosas ocasiones se requiere de un tratamiento multimodal que incluya:

- a) Medicamentos estimulantes.
- b) Educación a padres y profesores.
- c) Técnicas de modificación conductual para el niño, padres y profesores.
- d) Entrenamiento de habilidades sociales.
- e) Educación especial y remedial.
- f) Consejería individual para mejorar la autoestima y la conducta desafiante.¹⁵⁻¹⁸

La prevalencia del desorden ha sido estimada en un rango de 2 % en muestras pediátricas de unidades de atención primaria y de 6 % en estudios de poblaciones.¹⁹

Este trastorno constituye uno de los más frecuentes por los cuales los niños son referidos o canalizados a médicos, pediatras, neurólogos, psiquiatras y psicólogos. Su impacto social en costo humano y económico es enorme si se considera cómo el proceso de desarrollo humano es afectado por el estrés familiar, problemas en las escuelas y el potencial que se pone en riesgo por los pronósticos de delincuencia y abuso de drogas.²⁰

La comorbilidad del déficit de atención con problemas de desórdenes de conducta y ansiedad, entre otros, afecta a la práctica clínica por sus resultados en la diagnosis, prognosis, tratamiento y prevención.²¹ Desde la metodología de investigación, los subgrupos de pacientes con déficit de atención y con desórdenes comórbidos pueden representar subgrupos homogéneos de pacientes con déficit de atención. Esto hace que desde la perspectiva terapéutica pudieran representar diferentes tipos de terapia; y desde la salud pública, distintos grupos patológicos y de riesgo.

Biederman, Newcorn y Sprich proponen los siguientes patrones de comorbilidad:²²

- a) Los aspectos comórbidos no representan entidades distintas; son la expresión de una variabilidad fenotípica del mismo desorden.
- b) Cada uno de los desórdenes comórbidos representan entidades separadas y distintas.
- c) Los desórdenes comórbidos presentan vulnerabilidades comunes, ya sean genéticas (genotípicas), psicosociales o ambas.
- d) Los desórdenes comórbidos representan un subtipo distinto (variantes genéticas) dentro de un desorden heterogéneo (déficit de atención y desórdenes de conducta pueden ser un subtipo de déficit de atención).
- e) Un síndrome es una manifestación temprana del desorden comórbido (el déficit de atención es una manifestación temprana del estado de ánimo).
- f) El desarrollo del síndrome incrementa el riesgo de un desorden comórbido (TDAH pudiera incrementar el riesgo de desórdenes del estado de ánimo).

En los siguientes párrafos se presenta el estado actual de la investigación en torno al TDAH y sus sistemas de comorbilidad, con la finalidad de especificar las características etiológicas.

Trastorno de déficit de atención y trastorno disocial

El trastorno disocial es un patrón de comportamiento persistente y repetitivo en el que se violan los derechos básicos de los otros o importantes normas sociales adecuadas a la edad del sujeto. Estos comportamientos se dividen en cuatro grupos:³

- Comportamiento agresivo, que causa daño físico o amenaza con él a otras personas o animales.
- Comportamiento no agresivo, que causa pérdidas o daños a la propiedad.
- Fraudes o robos.
- Violaciones a las normas.

Se encuentran en 30 a 50 % de las muestras epidemiológicas y clínicas.^{23,24} En los datos del estudio de Loney y Kramer-Milich²⁵ la hiperactividad y la agresión no correlacionan y presentan diferentes patrones de va-

lidez concurrente y predictiva, sugiriendo que son dos entidades o dimensiones separadas. En otros estudios el trastorno disocial (TDS), asociado o no al déficit de atención, fue correlacionado significativamente con agresión y delincuencia en adolescentes; el déficit de atención en niños con TDS correlacionó con déficit académico y cognoscitivo.²⁶⁻²⁸

En diversas ocasiones se ha señalado que los adolescentes diagnosticados con déficit de atención en la infancia son proclives a mayor frecuencia de alcoholismo y abuso de drogas que los sujetos control.²⁹⁻³¹

Estudios de seguimiento han coincidido en que el diagnóstico de trastorno social es un predictor poderoso para trastorno antisocial de la personalidad, alcoholismo, uso de drogas y criminalidad,³² los cuales se ha sugerido están asociados a personalidad antisocial más que a TDA.^{33,34} La evidencia indica que el trastorno por déficit de atención y el disocial son entidades parcialmente distintas.^{35,36}

Comorbilidad con trastorno negativista y desafiante

El trastorno negativista desafiante es un patrón recurrente de comportamiento negativista, desafiante, desobediente y hostil dirigido a las figuras de autoridad, que persiste por lo menos seis meses y se caracteriza por la aparición de cuatro o más de los siguientes comportamientos: accesos de cólera, discusiones con adultos, desafiar activamente o negarse a cumplir las demandas o normas de los adultos, llevar a cabo actos deliberados para molestar a otros, acusar a otros de los errores propios, sentirse fácilmente molesto por otros, mostrarse iracundo y resentido, ser rencoroso o vengativo.³ El trastorno de conducta negativista desafiante coincide en 35 % de las veces con déficit de atención, ya sea sólo o combinado con trastorno disocial.¹⁹

La conjunción TDAH más trastorno de conducta negativista forma un subgrupo intermedio entre TDAH y el déficit de atención con desórdenes disociales. Faraone³⁷ mostró que los problemas escolares son más altos en dicha combinación que los de TDAH solo, pero más bajos que TDAH aunado a trastorno disocial.

TDAH con desórdenes en el estado de ánimo

Los trastornos del estado de ánimo están divididos en trastornos depresivos, trastornos bipolares y dos trastornos basados en la etiología: *indicado por sustancias y debido a enfermedad médica*. Los trastornos depresivos (depresivo mayor, depresivo distímico y depresivo no especificado) se distinguen de los bipolares por no existir antecedentes de episodios maníacos, mixtos o hipomaníacos. Los bipolares implican episodios maníacos, mixtos o hipomaníacos acompañados por episodios depresivos mayores. En particular la depresión mayor se caracteriza por uno o dos episodios depresivos manifestados por cuatro síntomas que se extienden por dos semanas. La depresión bipolar se caracteriza por uno o más episodios maníacos o mixtos acompañados de episodios depresivos mayores o su inverso para el bipolar II. Se presenta entre 15 y 75 % de muestras epidemiológicas y clínicas y en muestras de niños y adolescentes.^{19,38,39} En muestras clínicas, la asociación entre TDAH y trastornos del estado de ánimo se ha reportado en niños con depresión mayor no bipolar y distimia, y en adolescentes con diagnóstico de déficit de atención con depresión bipolar.^{40,41} Estos y otros datos sugieren que el TDAH y los trastornos del estado de ánimo son sugestivos de un subgrupo de niños con déficit de atención en alto riesgo de morbilidad psiquiátrica y tal vez de alto riesgo de suicidio más que niños sin tal desorden comórbido.^{42,43}

Una investigación reciente evidencia que el déficit de atención y los trastornos de ansiedad están asociados.^{44,45} Biederman, Faraone, Keenan y colaboradores establecen que:⁴⁶

- a) El riesgo de trastorno de ansiedad entre parientes de pacientes con TDAH es más alto que el de parientes de niños normales.
- b) La transmisión dependiente de TDAH y desórdenes de ansiedad no ha podido ser establecida. Ambos problemas se transmiten de manera independiente en las familias.

Los estudios de comorbilidad de las habilidades de aprendizaje y el déficit de atención indican que todos los niños con déficit de aten-

ción tienen problemas de aprovechamiento en la escuela y no todos los niños con problemas del aprendizaje tienen déficit de atención,^{47,48} lo que sugiere interdependencia entre ambos trastornos y superposición en algunos individuos.⁴⁹

Hasta aquí el análisis de comorbilidad de déficit de atención parece mostrar que cada uno de los trastornos comórbidos son entidades separadas y distintas que presentan vulnerabilidad común fundamentalmente psicosocial, asociadas a las características del ambiente familiar y antecedentes psiquiátricos de los padres y parientes. El déficit de atención incrementa el riesgo de trastornos del estado de ánimo. Todos los datos de la literatura anglosajona sirven para estimar los rangos de prevalencia de déficit de atención en la población y la incidencia de los signos de comorbilidad. Sin embargo, no es probable extrapolar datos cuando aún se tienen dudas sobre el origen de la enfermedad y cuando el déficit de atención y sus signos comórbidos se encontraron vinculados a los aspectos culturales y sociales del desarrollo familiar y comunitario. Por lo anterior, se plantea como una necesidad la obtención de indicadores epidemiológicos de prevalencia del TDAH y de incidencia comórbida en adolescentes de 12 a 15 años.

Trastorno por déficit de atención: efectos prospectivos

El conocimiento de las bases conductuales y neurobiológicas es fundamental para entender el desarrollo y consecuencias del TDAH, cuyos efectos prospectivos han estado asociados a conducta negativista desafiante, agresiva e impulsiva de los niños, que les provoca serios problemas de comportamiento social alrededor de los seis y 15 años de edad. Cuando el problema de atención empieza a resolverse, el de la socialización parece agravarse.

Como ya se mencionó, existe evidencia que apoya una relación entre trastorno por déficit de atención en la infancia y al uso de sustancias tóxicas en la juventud y adultez. El TDAH en alcohólicos y farmacodependientes es mucho más frecuente que en población abierta, y se sabe que persiste en la adolescencia con

un incremento en el riesgo para presentar trastorno disocial y personalidad antisocial.⁵⁰⁻⁵³

La relación entre TDAH, trastorno disocial, personalidad antisocial y abuso de sustancias es complejo y aún existen muchas dudas. Por un lado, se sostiene que el TDAH persistente en la adolescencia está asociado con personalidad antisocial y abuso de drogas.⁵⁴ Por otro, hay quienes suponen que es la agresividad la relacionada con el problema.^{52,55,56}

El TDAH prevalece entre jóvenes con trastornos de conducta más que en aquéllos sin ese problema. El abuso de drogas y la dependencia conviven frecuentemente con trastornos de conducta e incrementan el riesgo de trastornos de ansiedad y depresión en la adultez.^{57,58} Algunos autores suponen que la sintomatología depresiva asociada a trastornos de conducta aparece en la preadolescencia y entre los 18 y 26 años para jóvenes sin TDA.^{59,60} Así, puede considerarse que la depresión es secundaria a los trastornos de conducta y abuso de sustancias.^{61,62} La coocurrencia del TDA, desórdenes de conducta y ansiedad-depresión plantea la interrogante sobre el origen de la problemática de abuso de drogas y delincuencia.

En los ochenta se había reconocido que una subclase de niños con TDAH presentaba síntomas de agresión y otras formas de conducta antisocial. Muchos niños con diagnóstico de TDAH tienen también síntomas de trastorno negativista desafiante y otros trastornos de conducta como los explicados. Al trabajar mediante validez divergente un separo del *Cuestionario Conners* con cinco reactivos que miden falta de atención y sobreactividad y cinco de agresividad-desafío, Loney y Milich encontraron que se trataba de dos síntomas y desórdenes independientes.⁶³

Los niños con TDAH que son más desafiantes a la autoridad, en la juventud tienden a ser arrestados más frecuentes por daños mayores, mientras que aquéllos con bajo nivel de conducta desafiante por lo general son arrestados por daños menores.⁶⁴

En otro estudio, Atkins y Stoff observaron que los niños con TDAH fueron más agresivos y hostiles que los niños control y presentan una correlación significativa entre agresión instrumental y delincuencia.⁶⁵ La comorbilidad de la agresión y TDAH están asociados con al-

tas tasas de comportamiento hostil, apoyando las suposiciones de una relación entre este comportamiento y el pobre control de impulsos.

El TDAH ocurre con altas tasas de otros desórdenes, como ya se ha mencionado, incluyendo agresión, desorden disocial y trastorno negativista desafiante.^{66,67} El bajo logro académico es impresionante en este grupo de niños que representan entre 3 y 5 % de la población infantil, pues entre 20 y 30 % de ellos tiene problemas de aprendizaje además de problemas de interacción social con la familia y los amigos.^{66,68-70} La literatura revisada indica que los adolescentes previamente diagnosticados con TDAH tienen alto riesgo de trastorno negativista desafiante, agresión, conducta antisocial y abuso de sustancias, más que los grupos control. Entre 50 y 80 % de los niños con TDAH clasificaron con trastornos de conducta en la adolescencia. Muchos continúan enfrentando dificultades en el logro académico y 58 % repite el grado escolar, 40 % requiere servicios de educación especial y 35 % no termina la escuela secundaria.⁷¹

Sólo un factor genético aparece en la literatura asociado de manera significativa al TDAH: *criminalidad-delinuencia* en el padre biológico, el cual predice la personalidad antisocial y aumenta sólo cuando el niño es adoptado en una casa con bajo nivel socioeconómico. El *status* socioeconómico no tiene un efecto importante cuando no existe una base biológica de criminalidad-delinuencia.⁷² El TDAH se relaciona de manera indirecta con la personalidad antisocial a través de un conjunto de comportamientos agresivos; de tal forma, la agresividad predice personalidad antisocial y no TDAH.^{23,73,74} Hasta el momento parece claro que dada su importancia la variable por estudiar es la personalidad antisocial.

En la extensa literatura revisada sobre adolescentes la personalidad antisocial se relaciona con agresividad, *status* socioeconómico, criminalidad-delinuencia del padre biológico y ambiente familiar. El trastorno de atención y de hiperactividad está asociado en más de un tercio de los casos con agresividad, conducta desafiante y trastorno disocial, sin embargo, éstos deben ser considerados síntomas independientes y comórbidos, cuya presentación es más probable en el niño con diagnósti-

co de TDAH. Es también claro que los problemas de aprendizaje y logro académico constituyen, al igual que el uso de drogas y delincuencia, productos de un síndrome que pone más en riesgo al adolescente en la medida que se suman los síntomas.

De tal forma, los síntomas como variables independientes, la concepción de la personalidad antisocial como variable próxima y los problemas escolares y sociales considerados como resultantes, presentan un panorama en donde las variables independientes son el ambiente familiar, la percepción de los padres, criminalidad-delinuencia del padre biológico, historia de tratamiento del niño, diagnóstico de TDAH en la infancia y adolescencia, nivel socioeconómico, historia delictiva y adicciones.

En estas condiciones, el fenómeno de la delincuencia, el abuso de sustancias y los problemas de aprendizaje están relacionados con TDAH y sus signos comórbidos. Pero, ¿qué tanto de la varianza en cada uno de los tres problemas puede ser explicado por TDAH, sus signos comórbidos y la personalidad antisocial asociada? Algunos de los datos presentados indican que 30 % de los casos podía ser explicado en referencia al TDAH. Encontrar las cifras específicas de los tres problemas sociales relacionados con TDAH plantea un panorama útil para el diseño de programas en educación especial, a la vez que permite estimar el costo para la sociedad de los efectos prospectivos.

Referencias

1. Bradley C. The behavior of children receiving Benzedrine. *Am J Psychiatry* 1937;94:577-585.
2. Meyer A. The anatomical facts and clinical varieties of traumatic insanity. *Am J Insanity* 1904; 60:373-441.
3. American Psychiatric Association. DSM-IV: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fourth edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
4. Brown RT, Madan-Swain A, Baldwin K. Gender differences in a clinic-referred sample of attention deficit disorder children. *Child Psychiatry Hum Dev* 1991;2:111-128.
5. Searight H, Nahlik J, Campbell D. Attention-deficit/hyperactivity disorder: assessment, diag-

- nosis, and management. *Family Practice* 1995; 40 (3):270-279.
6. Rapoport JI, Buchsbaum MS, Zahn TP, Weingartner H, Ludlow C, Mikkelsen EJ. Dextroamphetamine: Cognitive and behavioral effects in normal prepubertal boys. *Science* 1978;199: 560-563.
7. Hauser P, Zametkin AJ, Martinez P, et al. Attention deficit hyperactivity disorder in people with generalized resistance to thyroid hormone. *N Engl J Med* 1993;328:997-1001.
8. Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ. The syndromes of resistance to thyroid hormone. *Endocr Rev* 1993; 14:348-399.
9. Barkley RA. Attention deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment. New York, NY: Guilford Press; 1990;16:75-77.
10. National Advisory Committee on Hyperkinesia and Food Additives. Final report to the Nutrition Foundation, October. New York, NY: Nutrition Foundation; 1980.
11. Zametkin AJ, Nardal TE, Gross M, et al. Cerebral glucose metabolism in adult with hyperactivity of childhood onset. *N Engl J Med* 1990;323:1361-1366.
12. Matochik J, Liebenaur L, King C, et al. Cerebral glucose metabolism in adult with attention deficit hyperactivity disorder after chronic stimulation treatment. *Am J Psychiatry* 1994;151:658-664.
13. Giedd J, Castellanos F, Casey B, et al. Quantitative morphology of the corpus callosum in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatric* 1994;151:665-669.
14. Hynd GW, Semrud-Clikeman M, Lorys AR, Novy ES, Eliopoulos D. Corpus callosum morphology in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): Morphometric Analysis of MRI. *J Learn Disabil* 1991;24:141-146.
15. William A, Nathan MD. Integrated multimodal therapy of children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Bull Menninger Clinic* 1992;56: 283-311.
16. Carlson CL, William EP, Milichi R, Dixon J. Single and combined effects of methylphenidate and behavior therapy on the classroom performance of children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Abnor Child Psychology* 1992; 20(2):213-232.
17. Johnson CR, Benjamin L, Handen M, Lubetsky J, Sacco KA. Efficacy of methylphenidate and behavioral intervention on classroom behavior in children with ADHD and mental retardation. *Beh Mod* 1994;18(4):470-487.
18. Tannock R, Schachar R, Logan G. Methylphenidate and cognitive flexibility: dissociated dose effects in hyperactive children. *J Abnor Child Psychology* 1995;23(2):235-266.
19. Bird HR, Canino G, Rubio-Stipec, M, et al. Estimates of the prevalence of childhood maladjustment in a community survey in Puerto Rico. *Arch Gen Psychiatry* 1988;44:69-76.

20. Mannuzza S, Gitterman- Klein R, Horowitz-Koning P, et al. Hyperactivity boys almost grown up, IV: Criminality and its relationship to psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1073-1079.
21. Maser JD, Cloninger CR. Comorbidity of anxiety and mood disorder: introduction and overview, in *Comorbidity of Mood and Anxiety Disorder*. Washington, DC: American Psychiatry Press; 1990.
22. Biederman J, Newcorn J, Sprich S. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorder. *Am J Psychiatry* 1991;48:564-577.
23. Anderson JC, Williams S, McGee R, et al. DSM-III Disorder in preadolescent children. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:69-76.
24. Biederman J, Wozniak J, Kiely K, Ablon-Stuart E. CBCL Clinical scales discriminate prepubertal children with structured interview-derived diagnosis of mania from those with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:4:464-471.
25. Loney J, Kramer, Milich RS. The hyperactive child grown up: predictors of symptoms, delinquency and achievement at follow up, in *Psychosocial aspects of drugs treatment for hyperactivity*. Boulder, CO: Westview Press; 1981
26. Szatmari P, Boyle M, Offord DR. ADHD and conduct disorder: degree of diagnostic overlap and differences among correlates. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989;28:865-872.
27. Milich R, Loney J. The role of hyperactivity and aggressive symptomatology in predicting adolescent outcome among hyperactivity children. *J Pediatr Psychol* 1979;4:93-112.
28. Stewart MA, DeBlois CS, Cummings C. Psychiatric disorder in the parent of hyperactivity boys and those with conduct disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 1980;21:283-392.
29. DeOlbaldia R, Parsons O. Relationship of neurological performance to primary alcoholism and self reported symptoms of childhood minimal brain dysfunction. *J Stud Alcohol* 1984;45:386-391.
30. Eyre SL, Rounsaville BJ, Kleber HD. History of childhood hyperactivity in clinical population of opiate addicts. *J Nerv Ment Dis* 1982;17:522-529.
31. Cocores JA, Davies RK, Mueller PS, et al. Cocaine abuse and adult attention deficit disorder. *J Clin Psychiatry* 1987;48:376-377.
32. Robins L. *Deviant children grown up*. Baltimore, USA: Williams and Wilkins; 1996.
33. Gitterman R, Manuzza S, Shenker P, Bonagura N. Hyperactivity boys almost grown up: I. Psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:937-947.
34. Weiss G. Follow up studies on outcome of hyperactivity children. *Psychopharmacol Bull* 1985;21:169-177.
35. Milich R, Widiger TA, Landau S. Differential diagnosis of attention deficit conduct disorders using conditional probabilities. *J Consult Clin Psychol* 1987;55:765-767.
36. Loeber R, Brinthaup VP, Green SM. Attention deficits, impulsivity, and hyperactivity with and without conduct problem: relationships to delinquency and unique contextual factors. En: McMahon RJ, Peters RD. *Behavior disorder of adolescent: Research*. New York, NY: Plenum; 1988.
37. Faraone SV, Biederman J, Keenan K, et al. Separation of DSM III attention deficit disorder and conduct disorder: evidence from a family genetic study of American Child Psychiatry patients. *Psychol Med*. In press.
38. Woolston JL, Rosenthal SL, Riddle MA, et al. Childhood comorbidity of anxiety/affective disorder and behavior disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989;28:707-713.
39. Staton RD, Brumback RA. Non specificity of motor hyperactivity as a diagnostic. *Percept Mot Skills* 1981;52:323-332.
40. Alessi EN, Magen J. Comorbidity of other psychiatric disturbance in depressed, psychiatrically hospitalized children. *Am J Psychiatry* 1988;145: 1582-1584.
41. Jensen P, Shervette R, XenaKis S, Richters J. Anxiety and depressive disorders in attention deficit disorder with hiperactivity: New findings. *Am J Psychiatry* 1993;150:8, 1203-1209.
42. Orvaschel H, Walsh Allis G, Ye W. Psychopathology in children of parents with recurrent depression. *J Abnorm Child Psychol* 1988;16:17-28.
43. Weinberg WA, McLean A, Snider RL, et al. Depression, learning disability and school behavior problem. *Psychol Rep* 1989;64:275-283.
44. Laney BB, Pelham WE, Schagheny EA, et al. Dimensions and types of attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988;27: 330-335.
45. Munir K, Biderman J, Knee D. Psychiatric comorbidity in patients with attention deficit disorder: a controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1987;26:844-848.
46. Biederman J, Faraone SV, Keenan K, et al. Familial association between attention deficit disorder and anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 1991;148:251-256.
47. Weiss G, Hechtman L, Milroy T, et al. Psychiatry status of hyperactives as adults: a controlled prospective 15 year follow up of 63 hyperactive children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1985;45: 1131-1220.
48. Prior M, Sanson A. Attention deficit disorder with hyperactivity: a critique. *J Child Psychol Psychiatry* 1984;23:302-309.
49. Interagency Committee on Learning Disabilities. *Learning Disabilities: A report to the US Congress*. Washington, DC: Government Printing Office; 1987.
50. Vaillant GE. *The natural history of alcoholism*. Cambridge, Mass: Harvard University Press; 1983.
51. Zucker RA, Gomberg ESL. Etiology of alcoholism reconsidered: The case for a biosocial process. *Amer Psychologist* 1986;41:783-793.

52. McCord J. Identifying developmental paradigms leading to alcoholism. *J Stud Alcohol* 1988;49:357-362.
53. Parker JG, Asherd SR. Peer relations and later personal adjustment: Are low accepted children at risk? *Psychol Bull* 1987;102:357-389.
54. Windle MA. Retrospective measure of childhood behavior problems and its use in predicting adolescent problem behaviors. *J Stud Alcohol* 1993; 54:422-431.
55. Caspi A, Elder GH Jr, Bem DJ. Away from the world: Life-course patterns of children. *Develop Psychol* 1988;24:824-831.
56. Kellam SG. Developmental epidemiological framework for family research on depression and aggression. En: Patterson GR, editor. *Depression and aggression in family interaction*, Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Assocs, Inc.; 1990. p. 11-48.
57. Kovacs M, Paulauskas S, Gatsonis C, Richard C. Depressive disorder in child III. A longitudinal study of comorbidity with and risk for conduct disorders. *J Affect Disord* 1988;15:205-217.
58. Zoccolillo M. Co-occurrence of conduct disorder and its adults outcomes with depressive and anxiety disorder: a review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;3:11-13.
59. Pwig-Antich J. Major depression and conduct disorder in prepuberty. *J Am Acad Child Psychiatry* 1982;21:118-128.
60. Robins LN, McEvoy L. Conduct problems as predictors for substance abuse. En: Robins LN, Rutter M, editors. *Straight and Devious Pathways from childhood to Adulthood*. Cambridge, England: Cambridge University Press; 1990. p. 182-204.
61. Kandel DB, Davies M. Adult sequelae of adolescent depressive symptoms. *Arch en Psychiatry* 1986;43: 255-262.
62. Riggs P, Baker S, Mikulich S, Young S, Crowley T. Depression in substance dependent delinquents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34(6): 764-771.
63. Loney J, Milich R. Hyperactivity, inattention, and aggression in clinical practice. *Advances in developmental and Behavioral Pediatrics* 1982;3: 113-147.
64. Satterfield J, Swanson J, Schell A, Lee F. Prediction of antisocial behavior in attention-deficit hyperactivity behavior boys from aggression/defiance scores. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 33:185-190.
65. Atkins MS, Stoff DM. Instrumental and hostile aggression in childhood disruptive behavior disorders. *J Abnormal Child Psychology* 1993; 21(2):165-178.
66. Barkley R, Anastopoulos A, Guevremont D, Flectcher K. Adolescent with ADHD: Patterns of behavioral adjustment, academic functioning, and treatment utilization. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991;30(5):752-761.
67. Ross S, Ross D. *Hyperactivity*. New York: Wiley; 1982.
68. Lambert NM, Sandoval J. The prevalence of learning disabilities in sample of children considered hyperactivity. *J Abnorm Child Child Psychol* 1980; 8:33-50.
69. Milich R, Landau S. The role of social status variables in differentiating subgroups of hyperactive children. En: Bloomingdale LM, Swanson J, editors. *Attention deficit disorder*. Oxford, England: Pergamon; 1989, vol. 4. p. 1-16.
70. Pelham WE, Bender ME. Peer relationships in hyperactivity children: description and treatment. En: *Advances in learning and behavioral disabilities*. Greenwich, CT: JAI Press; vol. 1, p. 365-436.
71. Barkley RA, Fischer M, Edelbrock CS, Smallish L. The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: I. An 8-year prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29:546-557.
72. Cadoret R, Stewart M. An adoption study of attention deficit, hyperactivity, aggression and their relationship to adult antisocial personality. *Comprehensive Psychiatry* 1991;32(1):73- 82.
73. Shapiro SK, Gardfinkel BD. The occurrence of behavior disorder in children : The interdependence of attention deficit disorder and conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1986;25:809-829.
74. McGee R, Williams S, Silva P. Background characteristics of aggressive, hyperactivity boys. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1984;23:280-284. ■