

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

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8328933/>

Stephen V. Faraone , PhD, 1, 2, 3, * Tobias Banaschewski , MD, PhD, 4, 5, 6 David Coghill , MD, 7 Yi Zheng , MD, 8, 9, 10, 11, 12, 13 Joseph Biederman , MD, 14, 15 Mark A. Bellgrove , PhD, 16, 17 Jeffrey H. Newcorn , MD, 18, 3 Martin Gignac , FRCPC, 19, 20, 21 Nouf M. Al Saud , 22 Iris Manor , MD, 23, 24,25 Luis Augusto Rohde , MD, PhD, 26 Li Yang , MD, PhD, 27, 28, 12 Samuele Cortese , MD, PhD, 29, 30, 31, 32, 33 Doron Almagor , MD, FRCPC, 34, 35, 36 Mark A. Stein , PhD, 37, 38 Turki H. Albatti , MD, 39 Haya F. Aljoudi , Psy.D, 40, 41 Mohammed MJ Alqahtani , PhD, 42, 43 Philip Asherson , MRCPsych PD, 44 Lukoye Atwoli , MD , doctorado, 45, 46,47, 48 Sven Bölte , PhD, 49, 50 Jan K. Buitelaar , MD, PhD, 51 Cleo L. Crunelle , MD, PhD, 52, 53 David Daley , PhD, 54, 55 Søren Dalsgaard , MD, PhD, 56, 57 Manfred Döpfner , PhD, 58, 59 Stacey Espinet , PhD, 60 , en representación de CADDRA Michael Fitzgerald , MD, 61 Barbara Franke , PhD, 62, 63 Manfred Gerlach , PhD, 64 Jan Haavik , MD, PhD, 65,66 Catharina A. Hartman , PhD, 67, 68, 69, 70 Cynthia M. Hartung , PhD, 71 Stephen P. Hinshaw , PhD, 72, 73, 74, 75, 76 Pieter J. Hoekstra , MD, PhD, 77 Chris Hollis , PhD, FRCPsych, 78, 79, 80, 81 Scott H. Kollins , PhD, 82, 83 J.J. Sandra Kooij , MD, PhD, 84, 85, 86, 87, 88 Jonna Kuntsi , PhD, 89 Henrik Larsson , PhD, 90, 91 Tingyu Li , MD, 92, 93, 94 Jing Liu , MD, 27, 28, 12, 95, 96 Eugene Merzon , MD, 97, 98, 99, 100 Gregory Mattingly , MD, 101 Paulo Mattos , MD, PhD, 102 , 103, 104 Suzanne McCarthy , PhD, 105 Amori Yee Mikami , PhD, 106 Brooke SG Molina , PhD, 107 Joel T. Nigg , PhD, 108 Diane Purper-Ouakil , MD, PhD, 109, 110 Olayinka O. Omigbodun , MBBS, MPH, FMCPsych, 111, 112 Guilherme V. Polanczyk , MD, PhD, 113 Yehuda Pollak , PhD, 114, 115 Alison S. Poulton , MD, 116, 117 Ravi Philip Rajkumar , MD, 118 Andrew Reding , 119 Andreas Reif , MD, 120, 121 Katya Rubia , PhD, 122, 2, 123 Julia Rucklidge , PhD, 124 Marcel Romanos , PhD, 125, 6, 126 J. Antoni Ramos-Quiroga , MD, PhD, 127, 128, 129,130, 131, 132, 133 Arnt Schellekens , MD, PhD, 134, 135 Anouk Scheres , PhD, 136 Renata Schoeman , MD, MBA, PhD, 137, 138, 139, 140, 141, 142 Julie B. Schweitzer , PhD, 143 Henal Shah , MD, 144 Mary V. Solanto , Ph.D., 145, 146, 147, 148 Edmund Sonuga-Barke , PhD, 149, 150 César Soutullo , MD, PhD, 151, 123, 3 Hans-Christoph Steinhausen, MD, MSc, PhD, DMSc, 152, 153, 154, 155 James M. Swanson , PhD, 156 Anita Thapar , FRCPsych, PhD, 157 Gail Tripp , PhD, 158 Geurt van de Glind , PhD, 159 Wim van den Brink , MD, PhD, 160 Saskia Van der Oord , PhD, 161, 162 Andre Venter , PhD, 163 Benedetto Vitiello , MD, 164, 165 Susanne Walitza , MD, MSc, 166 y Yufeng Wang , MD, PhD 27, 28, 12

Información del autor Información sobre derechos de autor y licencia Descargo de responsabilidad.

La versión editada final del editor de este artículo está disponible en Neurosci Biobehav Rev.

Antecedentes:

Los conceptos erróneos sobre el TDAH estigmatizan a las personas afectadas, reducen la credibilidad de los proveedores y previenen/retrasan el tratamiento. Para desafiar los conceptos erróneos, seleccionamos hallazgos con una sólida base de evidencia.

Métodos:

Revisamos estudios con más de 2000 participantes o metanálisis de cinco o más estudios o 2000 o más participantes. Se excluyeron los metanálisis que no evaluaron el sesgo de publicación, excepto los metanálisis de prevalencia. Para los metanálisis de redes, requerimos gráficos en embudo ajustados por comparación. Se excluyeron los estudios de tratamiento con controles en lista de espera o tratamiento habitual. De esta literatura, extrajimos afirmaciones basadas en evidencia sobre el trastorno.

Resultados:

Generamos 208 declaraciones empíricamente respaldadas sobre el TDAH. El estado de las declaraciones incluidas como sustentadas empíricamente es aprobado por 80 autores de 27 países y 6 continentes. El contenido del manuscrito está avalado por 403 personas que han leído este documento y están de acuerdo con su contenido.

Conclusiones:

Muchos hallazgos en el TDAH están respaldados por metanálisis. Estos permiten afirmaciones firmes sobre la naturaleza, el curso, las causas de los resultados y los tratamientos de los trastornos que son útiles para reducir los conceptos erróneos y el estigma.

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

Introducción

Hace casi dos décadas, un equipo internacional de científicos publicó la primera Declaración de Consenso Internacional sobre el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) (Barkley, 2002). Intentaron presentar la gran cantidad de datos científicos que atestiguan la validez del TDAH como un trastorno mental y corregir los conceptos erróneos sobre el trastorno que estigmatizan a las personas afectadas, reducen la credibilidad de los proveedores de atención médica e impiden o retrasan el tratamiento de las personas afectadas por el trastorno. (DosReis et al., 2010 ; Horton-Salway, 2013 ; McLeod et al., 2007 ; Mueller et al., 2012).

Este documento actualiza la Declaración de Consenso Internacional al catalogar importantes descubrimientos científicos de los últimos 20 años. No pretendemos presentar una enciclopedia del TDAH o pautas para el diagnóstico y tratamiento. Este último se puede encontrar en las referencias citadas. Nuestro objetivo es proporcionar información actual y precisa sobre el TDAH respaldada por un conjunto sustancial y riguroso de evidencia.

Métodos

Identificamos declaraciones basadas en evidencia sobre el TDAH a través del escrutinio de expertos de metanálisis de alta calidad publicados y estudios muy grandes. El escrutinio de expertos fue proporcionado por un Comité Directivo del proyecto (Tabla Suplementaria 1) que incluía representantes de los siguientes grupos profesionales dedicados a la investigación y atención clínica del TDAH: la Federación Mundial de TDAH, la RED EUROPEA para los TRASTORNOS hiperkinéticos (Eunethydis), la Sociedad Profesional Americana de TDAH y Trastornos Relacionados, la Alianza Canadiense de

Recursos para el TDAH, la Federación Asiática de TDAH, la Liga Latinoamericana de TDAH, la Asociación Australiana de Profesionales de TDAH, la Sociedad Israelí de TDAH, la Sociedad Saudita de TDAH, la sección de Trastornos del Desarrollo Neurológico a lo Largo de la Vida de la Asociación Europea de Psiquiatría, el Grupo de Directrices de TDAH de la Asociación de Médicos Sociedades en Alemania, la Red de TDAH del Colegio Europeo de Neuropsicofarmacología, la Sociedad China de Psiquiatría Infantil y Adolescente y la Sección de TDAH de la Asociación Mundial de Psiquiatría.

Para estudios de cohortes grandes, buscamos en PubMed con estos criterios de búsqueda: TDAH [tiab] Y (nacional [tiab] OR nacional [tiab] OR registro [tiab] OR registro [tiab]) NO revisión [Tipo de publicación] NO metanálisis [Tipo de publicación]. Para los metanálisis, se realizaron búsquedas en PubMed con estos criterios de búsqueda: TDAH [Todos los campos] Y (metaanálisis [Título] O metanálisis [Título] O metaanálisis [Título] O revisión sistemática [Título]). Se excluyeron los metanálisis que no evaluaron el sesgo de publicación, excepto los metanálisis de prevalencia. Para los metanálisis de redes, se solicitó que se presentaran gráficos en embudo (funnel plots) ajustados por comparación. Para los estudios de tratamiento, se excluyeron los resultados de los metanálisis que incluían comparaciones de tratamientos con controles en lista de espera o tratamiento habitual.

Aparte de las declaraciones sobre la historia del TDAH y sus criterios de diagnóstico, requerimos que cada declaración basada en la evidencia esté respaldada por metanálisis o por estudios de registro grandes con más de 2000 participantes. Se requirieron metanálisis para informar datos de cinco o más estudios o 2000 o más participantes.

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

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

disponibles no respaldaron las afirmaciones realizadas. Después de completar el documento, invitamos a colegas adicionales a unirse como signatarios para indicar su apoyo al documento. En lo que sigue, usamos el término "basado en evidencia" para referirnos a la evidencia que cumple con los criterios de inclusión/exclusión que usamos en nuestra búsqueda bibliográfica. Reconocemos que se podrían aplicar otros criterios, como exigir la ausencia de heterogeneidad grave en los metanálisis o aumentar el número de participantes en la investigación.

Resumen de resultados

Nuestra estrategia de búsqueda generó 208 declaraciones empíricamente respaldadas sobre el TDAH. Para obtener más información, consulte el diagrama PRISMA en la Figura 1 complementaria. El estado de las declaraciones incluidas como respaldadas empíricamente ha sido aprobado por los 80 autores de 27 países y 6 continentes (Figura 2 complementaria). Ha sido respaldado por 403 personas que han leído este documento y están de acuerdo con su contenido (Tabla complementaria 2).tabla 1 resume nuestros hallazgos junto con los números de elementos que respaldan cada afirmación. Una limitación de esta declaración de consenso es que no informamos hallazgos de investigación bien establecidos para los cuales no existen metanálisis o estudios muy grandes. La ausencia de tal estudio, no siempre es una indicación de conocimiento de la ausencia de un efecto.

Tabla 1:

Recomendaciones	Elementos
El síndrome que ahora llamamos TDAH ha sido descrito en la literatura médica desde 1775.	1 – 13
Cuando lo hace un médico autorizado, el diagnóstico de TDAH está bien definido y es válido en todas las edades, incluso en presencia de otros trastornos psiquiátricos, lo cual es común.	14–19
El TDAH es más común en los hombres y ocurre en el 5,9 % de los jóvenes y el 2,5 % de los adultos. Se ha encontrado en estudios de Europa, Escandinavia, Australia, Asia, Medio Oriente, América del Sur y América del Norte.	20–25
El TDAH rara vez es causado por un solo factor de riesgo genético o ambiental, pero la mayoría de los casos de TDAH son causados por los efectos combinados de muchos riesgos genéticos y ambientales, cada uno de los cuales tiene un efecto muy pequeño.	26–62

Recomendaciones	Elementos
Las personas con TDAH a menudo muestran un desempeño deficiente en las pruebas psicológicas del funcionamiento del cerebro, pero estas pruebas no se pueden usar para diagnosticar el TDAH.	63–70
Los estudios de neuroimagen encuentran pequeñas diferencias en la estructura y funcionamiento del cerebro entre personas con y sin TDAH. Estas diferencias no se pueden utilizar para diagnosticar el TDAH.	71–77
Las personas con TDAH tienen un mayor riesgo de padecer obesidad, asma, alergias, diabetes mellitus, hipertensión, problemas para dormir, psoriasis, epilepsia, infecciones de transmisión sexual, anomalías oculares, trastornos inmunitarios y metabólicos.	78–100
Las personas con TDAH tienen un mayor riesgo de baja calidad de vida, trastornos por uso de sustancias, lesiones accidentales, bajo rendimiento educativo, desempleo, juego, embarazo adolescente, dificultades para socializar, delincuencia, suicidio y muerte prematura.	101–136
Los estudios de carga económica muestran que el TDAH le cuesta a la sociedad cientos de miles de millones de dólares cada año en todo el mundo.	137–147
Las agencias reguladoras de todo el mundo han determinado que varios medicamentos son seguros y efectivos para reducir los síntomas del TDAH, como lo demuestran los ensayos clínicos controlados aleatorios.	148–157
El tratamiento con medicamentos para el TDAH reduce las lesiones accidentales, las lesiones cerebrales traumáticas, el abuso de sustancias, el tabaquismo, el bajo rendimiento educativo, las fracturas óseas, las infecciones de transmisión sexual, la depresión, el suicidio, la actividad delictiva y el embarazo adolescente.	158–177
Los efectos adversos de los medicamentos para el TDAH suelen ser leves y se pueden abordar cambiando la dosis o el medicamento.	178–188
Los medicamentos estimulantes para el TDAH son más efectivos que los medicamentos no estimulantes, pero también es más probable que se desvíen, se usen indebidamente y se abuse de ellos.	189–194
Los tratamientos sin medicamentos para el TDAH son menos efectivos que los tratamientos con medicamentos para los síntomas del TDAH, pero con frecuencia son útiles para ayudar con los problemas que persisten después de optimizar la medicación.	195–208

Una breve historia: el TDAH no es un trastorno nuevo

El concepto de TDAH tiene una larga historia, comenzando con informes clínicos de países europeos. La importancia clínica de los signos y síntomas del trastorno se reconoce desde hace más de dos siglos. Aunque estos primeros informes no usaban el término “TDAH”, describían a niños que mostraban los síntomas y las deficiencias que ahora reconocemos como TDAH. Para una historia detallada ver (Lange et al., 2010 ; Taylor, 2011 ; Weikard, 1799). Estos son los aspectos más destacados de la historia temprana del TDAH:

1. 1775: Melchior Adam Weikard, un médico alemán, escribió la primera descripción en un libro de texto de un trastorno con las características del TDAH.
2. 1798: Alexander Crichton del Royal College of Physicians (Reino Unido) describió un trastorno similar en un libro de texto de medicina (Palmer and Finger, 2001).
3. 1845: Heinrich Hoffmann, quien luego se convirtió en director del primer hospital psiquiátrico en Frankfurt am Main, Alemania, describió la hiperactividad y los déficits de atención en un libro para niños que documentaba comportamientos similares al TDAH y sus deficiencias asociadas (Hoffmann, 1990).
4. 1887–1901: Désiré-Magloire Bourneville, Charles Boulanger, Georges Paul-Boncour y Jean Philippe describieron un equivalente de TDAH en escritos médicos y educativos franceses (Martinez-Badia y Martínez-Raga, 2015).
5. 1902: George Still, un médico del Reino Unido, escribió la primera descripción del trastorno en una revista científica (Still, 1902a ; Still, 1902b , c).
6. 1907: Augusto Vidal Perera escribe el primer compendio español de psiquiatría infantil. Describió el impacto de la falta de atención y la hiperactividad entre los escolares (Vidal Perera, 1907).
7. 1917: el neurólogo y psiquiatra español Gonzalo Rodríguez-Lafora describió los síntomas del TDAH en niños y dijo que probablemente estaban causados por un trastorno cerebral de origen genético (Lafora, 1917).
8. 1932: Franz Kramer y Hans Pollnow, de Alemania, describieron un síndrome similar al TDAH y acuñaron el término “trastorno hiperkinético”, que luego fue adoptado como término por la Organización Mundial de la Salud (Kramer y Pollnow, 1932 ; Neumarker, 2005).
9. 1937: Charles Bradley, de EE. UU., descubrió que un medicamento de anfetamina reducía los síntomas similares al TDAH (Bradley, 1937).
10. Década de 1940: Síntomas similares al TDAH en niños descritos como “disfunción cerebral mínima”.
11. 1956–1958: primer indicio en un estudio de seguimiento de la persistencia de comportamientos mínimos relacionados con la disfunción cerebral en la edad adulta (Morris et al., 1956 ; O'Neal y Robins, 1958)

12. Década de 1960: la Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. aprobó el metilfenidato (Ritalin) para los trastornos del comportamiento en los niños.
13. Década de 1970 hasta la actualidad: Los criterios de diagnóstico para el TDAH evolucionaron en base a investigaciones que muestran que el diagnóstico predice la respuesta al tratamiento, el curso clínico y los antecedentes familiares del trastorno.

¿Cómo se diagnostica el TDAH?

El TDAH solo puede ser diagnosticado por un médico autorizado que entreviste al padre o cuidador y/o al paciente para documentar los criterios del trastorno (American Psychiatric Association, 2013 ; Chinese Society of Psychiatry, 2001 ; Faraone et al., 2015 ; Feldman and Reiff, 2014 ; Pearl et al., 2001 ; Stein, 2008 ; Organización Mundial de la Salud, 2018). No se puede diagnosticar solo con escalas de calificación, pruebas neuropsicológicas o métodos para obtener imágenes del cerebro.

El diagnóstico de TDAH ha sido criticado por ser subjetivo porque no se basa en una prueba biológica. Esta crítica es infundada. El TDAH cumple con los criterios estándar de validez de un trastorno mental establecidos por Robins y Guze (Faraone, 2005 ; 1970). El trastorno se considera válido porque: 1) profesionales bien capacitados en una variedad de entornos y culturas acuerdan su presencia o ausencia usando criterios bien definidos y 2) el diagnóstico es útil para predecir a) problemas adicionales que el paciente pueda tener (p. , dificultades de aprendizaje en la escuela); b) resultados futuros del paciente (p. ej., riesgo de abuso de drogas en el futuro); c) respuesta al tratamiento (p. ej., medicamentos y tratamientos psicológicos); y d) características que indican un conjunto consistente de causas del trastorno (p. ej., hallazgos genéticos o de imágenes cerebrales) (Faraón, 2005). Las asociaciones profesionales han respaldado y publicado pautas para diagnosticar el TDAH (Alliance, 2011 ; Banaschewski T, 2018 ; Bolea-Alamanac et al., 2014 ; Crunelle et al., 2018 ; Flisher, 2013 ; Graham et al., 2011 ; Kooij et al. , 2019 ; National Collaborating Center for Mental Health, 2018 ; National Institute for Health Care and Excellence, 2018 ; Pliszka, 2007 ; Schoeman and Liebenberg, 2017 ; Seixas et al., 2012 ; Taylor et al., 2004 ; Wolraich et al. , 2011).

Las principales características del diagnóstico son:

14. El diagnóstico requiere: 1) la presencia de niveles inadecuados de desarrollo de síntomas de hiperactividad-impulsividad y/o falta de atención durante al menos 6 meses; 2) síntomas que ocurren en diferentes entornos (p. ej., el hogar y la escuela); 3) síntomas que causan impedimentos en la vida; 4) algunos de los síntomas y deficiencias ocurrieron por primera vez a principios o mediados de la infancia; y 4) ningún otro trastorno explica mejor los síntomas (American Psychiatric Association, 2013 ; World Health Organization, 2018 ; Yi and Jing, 2015).

15. La presentación clínica del TDAH se puede describir como principalmente inatento, principalmente hiperactivo-impulsivo o combinado, según la naturaleza de sus síntomas (American Psychiatric Association, 2013). Los metanálisis indican que la falta de atención está más fuertemente asociada con el deterioro académico, la baja autoestima, los resultados ocupacionales negativos y un funcionamiento adaptativo general más bajo. Los síntomas hiperactivos-impulsivos están asociados con el rechazo de los compañeros, la agresión, los comportamientos de conducción arriesgados y las lesiones accidentales. Los patrones de trastornos asociados también difieren entre las dimensiones (Willcutt et al., 2012).
16. El TDAH afecta el funcionamiento de las personas muy inteligentes, por lo que el trastorno se puede diagnosticar en este grupo. Un estudio de cohorte de nacimiento basado en la población de más de 5,700 niños no encontró diferencias significativas entre los niños con CI alto, promedio o bajo y TDAH en la mediana de edad en la que se cumplían los criterios de TDAH, las tasas de trastornos del aprendizaje, trastornos psiquiátricos y abuso de sustancias, y tasas de tratamiento con estimulantes (Katusic et al., 2011 ; Rommelse et al., 2017).
17. En la adolescencia y en la adultez temprana, muchos individuos con antecedentes de TDAH infantil continúan afectados por el trastorno, aunque a menudo muestran una reducción de la hiperactividad y la impulsividad mientras conservan los síntomas de falta de atención (Faraone et al., 2006).
18. Muchos estudios clínicos y epidemiológicos extensos muestran que el TDAH a menudo coexiste con otros trastornos psiquiátricos, especialmente depresión, trastorno bipolar, trastornos del espectro autista, trastornos de ansiedad, trastorno de oposición desafiante, trastorno de conducta, trastornos alimentarios y trastornos por uso de sustancias (Bernardi et al. , 2012 ; Chen et al., 2018c ; Groenman et al., 2017 ; Nazar et al., 2016 ; Solberg et al., 2018 ; Tung et al., 2016 ; Yao et al., 2019). Su presencia no descarta un diagnóstico de TDAH.
19. Un metanálisis que comprende 25 estudios con más de ocho millones de participantes encontró que los niños y adolescentes que son relativamente más jóvenes que sus compañeros de clase tienen más probabilidades de haber sido diagnosticados con TDAH (Caye et al., 2020)

¿Qué tan común es el TDAH?

El TDAH ocurre en todo el mundo desarrollado y en desarrollo y es más común en hombres que en mujeres. No se ha vuelto más común en las últimas tres décadas, aunque debido al mayor reconocimiento por parte de los médicos, es más probable que el trastorno se diagnostique hoy que en décadas anteriores.

20. Un metanálisis de 19 estudios con más de 55 000 participantes encontró que el 5,9 % de los jóvenes cumplen los criterios de diagnóstico del TDAH (Willcutt, 2012). Otro metanálisis, con 135 estudios y alrededor de un cuarto de millón de jóvenes, no

encontró diferencias significativas en la prevalencia entre América del Norte y Europa, Asia, África, América del Sur y Oceanía (Polanczyk et al., 2014).

21. El último metanálisis no encontró un aumento en la prevalencia de TDAH en niños y adolescentes durante las últimas tres décadas (Polanczyk et al., 2014). Aunque la prevalencia del TDAH no ha cambiado en este período de tiempo, grandes estudios de EE. UU. y Suecia indican que es más probable que el TDAH haya sido diagnosticado en los últimos años, lo que refleja cambios en las prácticas administrativas y clínicas (Rydell et al., 2018 ; Song et al., 2019 ; Xu et al., 2018).

22. Un metanálisis de seis estudios con más de 5300 participantes estimó que la prevalencia del TDAH en la edad adulta es del 2,5 % (Simon et al., 2009). Un metanálisis de 20 estudios que abarcan 13 países y siete regiones/áreas metropolitanas, con más de 26 000 participantes, estimó que el 2,8 % de los adultos cumplen los criterios para el TDAH (Fayyad et al., 2017). La menor prevalencia en adultos en comparación con los jóvenes es consistente con un metanálisis de 21 estudios con más de 1600 participantes que muestra que solo uno de cada seis jóvenes con TDAH todavía cumple con los criterios de diagnóstico completos para el TDAH a los 25 años, y aproximadamente la mitad muestra signos de TDAH residual. discapacidad (Faraone et al., 2006).

23. Un metanálisis de nueve estudios con un total de más de 32 000 adultos mayores encontró una prevalencia del 2,2 % según las escalas de calificación del TDAH, que descendió al 1,5 % cuando se limitó a personas de al menos cincuenta años. Sin embargo, un metanálisis de siete estudios con más de 11,7 millones de participantes basado en diagnósticos clínicos de TDAH, realizado por el mismo equipo, informó una prevalencia de solo el 0,2 % para personas de al menos cincuenta años. Un tercer metanálisis realizado por los mismos investigadores, de cuatro estudios con más de 9,2 millones de participantes, encontró una tasa de tratamiento del TDAH de solo el 0,02 % entre personas de al menos cincuenta años (Dobrosavljevic et al., 2020).

24. Un metanálisis de 19 estudios que abarcaron a más de 150 000 jóvenes negros estadounidenses menores de 18 años informó una tasa de prevalencia del TDAH del 14 %. Los autores concluyeron: "Las personas negras tienen un mayor riesgo de diagnóstico de TDAH que la población general de los EE. UU. Estos resultados resaltan la necesidad de aumentar la evaluación y el seguimiento del TDAH entre las personas negras de diferentes orígenes sociales" (Cénat et al., 2020).

25. El TDAH es más común en los hombres. Un metanálisis de las calificaciones de los síntomas por parte de los padres en 29 estudios con más de 42 000 participantes, y las calificaciones de los maestros en 24 estudios con más de 56 000 participantes, encontró una proporción de aproximadamente dos a uno entre hombres y mujeres en los jóvenes (Willcutt, 2012).

¿Qué causa el TDAH?

Para la mayoría de las personas con TDAH, muchos factores de riesgo genéticos y ambientales se acumulan para causar el trastorno (Faraone et al., 2015). Los riesgos ambientales del TDAH ejercen sus efectos muy temprano en la vida, durante el período fetal o postnatal temprano. Sin embargo, en casos raros, los síntomas similares al TDAH pueden ser causados por una privación extrema en una etapa temprana de la vida (Kennedy et al., 2016), una anomalía genética única (Faraone y Larsson, 2018) o una lesión cerebral traumática en una etapa temprana de la vida (Stojanovski et al. al., 2019). Estos hallazgos son útiles para comprender las causas del TDAH, pero no son útiles para diagnosticar el trastorno. Las asociaciones entre los aspectos del entorno y la aparición del TDAH han alcanzado un nivel muy alto de apoyo probatorio. Algunos tienen una fuerte evidencia de un papel causal pero, para la mayoría, sigue existiendo la posibilidad de que estas asociaciones se deban a efectos genéticos y ambientales correlacionados. Por esta razón, nos referimos a las características de los entornos prenatales y posnatales que aumentan el riesgo de TDAH como correlatos, en lugar de causas. Los riesgos genéticos y ambientales que se describen a continuación no son necesariamente específicos del TDAH.

Causas genéticas del TDAH

26. Una revisión de 37 estudios de gemelos de los Estados Unidos, Europa, Escandinavia y Australia encontró que los genes y su interacción con el medio ambiente deben desempeñar un papel importante en la causa del TDAH (Faraone y Larsson, 2018 ; Larsson et al., 2014a ; Pettersson et al. al., 2019).
27. En un estudio de todo el genoma, un equipo internacional analizó el ADN de más de 20 000 personas con TDAH y más de 35 000 sin TDAH de Estados Unidos, Europa, Escandinavia, China y Australia. Identificaron muchas variantes genéticas de riesgo, cada una con un pequeño efecto sobre el riesgo del trastorno (Demontis et al., 2019). Este estudio confirmó una causa poligénica para la mayoría de los casos de TDAH, lo que significa que muchas variantes genéticas, cada una con un efecto muy pequeño, se combinan para aumentar el riesgo de padecer el trastorno. El riesgo poligénico de TDAH está asociado con la psicopatología general (Brikell et al., 2020) y varios trastornos psiquiátricos (Lee PH, 2019).

28. Los metanálisis han implicado genes adicionales, pero su estado como genes de riesgo sigue siendo incierto hasta que se valide en un estudio de todo el genoma. Estos genes son ANKK1 (Pan et al., 2015), DAT1 (Grunblatt et al., 2019b), LRP5 y LRP6 (Grunblatt et al., 2019a), SNAP25 (Liu et al., 2017b), ADGRL3 (Bruxel et al. , 2020) DRD4 y BAIAP2 (Bonvicini et al., 2020 ; Bonvicini et al., 2016).

29. El riesgo poligénico para el TDAH predice los síntomas del TDAH en la población, lo que sugiere que las causas genéticas del TDAH como trastorno también influyen en los niveles más bajos de síntomas del TDAH en la población (Demontis et al., 2019 ; Taylor et al., 2019).

30. En la población, aquellos con alto riesgo poligénico de TDAH tienen más probabilidades de haber sido diagnosticados de TDAH (Li, 2019), ansiedad o depresión (Martin et al., 2018).

31. El TDAH también puede ser el resultado de defectos raros de un solo gen (Faraone y Larsson, 2018) o anomalías de los cromosomas (Cederlof et al., 2014). Cuando se analizó el ADN de más de 8000 niños con trastorno del espectro autista (TEA) y/o TDAH y 5000 controles, aquellos con TEA y TDAH tenían una mayor tasa de mutaciones genéticas raras en comparación con los controles (Satterstrom et al., 2019).

32. Los estudios familiares, de gemelos y de ADN muestran que las influencias genéticas y ambientales se comparten parcialmente entre el TDAH y muchos otros trastornos psiquiátricos (p. ej., esquizofrenia, depresión, trastorno bipolar, trastorno del espectro autista, trastorno de conducta, trastornos alimentarios y trastornos por uso de sustancias) y con trastornos somáticos. (p. ej., migraña y obesidad) (Demontis et al., 2019) (Faraone and Larsson, 2018) (Ghirardi et al., 2018) (Lee et al., 2019) (Lee et al., 2013) (Anttila et al. ., 2018 ; Tylee et al., 2018) (van Hulzen et al., 2017) (Vink y Schellekens, 2018) (Brikell et al., 2018) (Chen et al., 2019a) (Yao et al., 2019). Sin embargo, también existe un riesgo genético único para el TDAH. La evidencia de riesgos genéticos y ambientales compartidos entre los trastornos sugiere que estos trastornos también comparten una fisiopatología en las vías biológicas que desregulan el desarrollo neurológico y crean variaciones cerebrales que conducen a la aparición del trastorno.

33. Estudios muy grandes de familias sugieren que el TDAH comparte causas genéticas o familiares con enfermedades autoinmunes (Li et al., 2019), hipospadias (Butwicka et al., 2015) y discapacidad intelectual (Faraone y Larsson, 2018).

Correlatos ambientales del TDAH: exposición a sustancias tóxicas

34. Un par de metanálisis encontraron pequeñas correlaciones entre la carga de plomo y los síntomas de falta de atención (27 estudios, más de 9300 jóvenes) y los síntomas de hiperactividad-impulsividad (23 estudios, más de 7800 jóvenes) (Goodlad et al., 2013). Un metanálisis más reciente de 14 estudios con más de 17 000 niños informó que los niveles más altos de plomo en la sangre se asociaron con probabilidades cuadruplicadas de TDAH (Nilsen y Tolve, 2020). Un estudio de más de 2500 jóvenes de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición, una muestra transversal representativa a nivel nacional de la población de EE. UU., encontró que aquellos con niveles de plomo en sangre en el tercio superior tenían 2.3 veces más probabilidades de tener TDAH en comparación en el tercio inferior (Froehlich et al., 2009). Un estudio similar, con más de 4700 jóvenes de la misma encuesta nacional, encontró que aquellos con niveles de plomo en la sangre en el quinto más alto tenían cuatro veces más probabilidades de tener TDAH en comparación con aquellos en el quinto más bajo (Braun et al., 2006).
35. Tres metanálisis con más de veinte estudios que cubren a más de tres millones de personas han encontrado que la exposición prenatal al tabaquismo materno está asociada con un aumento de más del 50 % en la incidencia de TDAH (Huang et al., 2017) (Dong et al., 2018 ; Nilsen y Tolve, 2020). Aunque esta asociación también se ha visto en grandes estudios poblacionales (Joelsson et al., 2016 ; Obel et al., 2016 ; Skoglund et al., 2014), desaparece después de ajustar por antecedentes familiares de TDAH, lo que indica que la asociación entre fumar durante el embarazo y el TDAH se debe a factores familiares o genéticos que aumentan el riesgo tanto de fumar como del TDAH.
36. Un metanálisis de nueve estudios que abarcan tres continentes y más de 100 000 participantes encontró que la exposición infantil al humo de cigarrillo de segunda mano se asoció con una probabilidad 60 % mayor de TDAH. No estaba claro en qué medida la asociación era causal o debida a factores de confusión (Huang et al., 2020).
37. En un metanálisis de 15 ensayos doble ciego controlados por placebo con 219 participantes, los colorantes alimentarios artificiales se asociaron con un pequeño aumento de la hiperactividad en los niños (Schab y Trinh, 2004). Otro metanálisis, que abarcó 20 estudios con un total combinado de 794 personas, encontró un aumento

muy pequeño en los síntomas del TDAH, pero solo cuando lo calificaron los padres, no los maestros u otros observadores (Nigg et al., 2012).

38. En un estudio taiwanés de más de 10 000 nacimientos, el uso materno de paracetamol durante el embarazo se asoció con una probabilidad 33 % mayor de TDAH en sus hijos (Chen et al., 2019b). Otro estudio, en el que se examinaron 113 000 hijos del Estudio de Cohorte de Madres e Hijos de Noruega y el Registro de Pacientes de Noruega, incluidos 2246 con TDAH, encontró una relación dosis-respuesta entre el uso prenatal materno de paracetamol y el TDAH (Ystrom et al., 2017).
39. Un estudio nacional que utilizó los registros nacionales daneses analizó a 913 000 niños nacidos entre 1997 y 2011. La exposición prenatal al fármaco antiepiléptico valproato se asoció con un riesgo un 50 % mayor de TDAH. No se encontraron asociaciones con otros fármacos antiepilépticos (Christensen et al., 2019).
40. En un estudio de registro noruego, 297 niños con TDAH y 553 controles fueron seleccionados aleatoriamente de una población elegible de más de 24 000. Los hijos de madres en el quintil más alto de niveles de metabolitos de ftalatos tenían tres veces más probabilidades de haber tenido TDAH cuando eran niños en comparación con los del quintil inferior, después de ajustar factores de confusión, como la edad de la madre en el momento del parto, el sexo del niño, la educación materna, estado civil y tabaquismo materno prenatal (Engel et al., 2018).
41. Los pesticidas organofosforados son potentes neurotoxinas. En una muestra de 1139 niños de la población estadounidense, un aumento de diez veces en el metabolito organofosforado dimetil alquilfosfato (DMAP) se asoció con un aumento del 55 % en la probabilidad de tener TDAH. Los niños con niveles detectables del metabolito DMAP detectado con mayor frecuencia tenían el doble de probabilidades de tener TDAH en comparación con aquellos con niveles indetectables (Bouchard et al., 2010).
42. Un metanálisis no encontró ningún efecto significativo de tres clases de contaminantes del aire: partículas (seis estudios, más de 51 000 personas) y óxidos de nitrógeno (cinco estudios, más de 51 000 personas) (Zhang et al., 2020b). Un estudio de cohorte longitudinal en todo Taiwán que geovinculó más de 16 000 pares de madres e hijos con los niveles de contaminantes del aire no encontró asociación entre los niveles de partículas pequeñas, los niveles de dióxido de azufre o los niveles de dióxido de nitrógeno durante la gestación y los diagnósticos de TDAH en los primeros ocho años de vida de sus hijos. Sí encontró un 25 por ciento más de probabilidades de tener

TDAH con exposiciones al óxido nítrico, un contaminante común del tráfico (Shih et al., 2020).

43. Un estudio de cohortes a nivel nacional utilizó el registro nacional de seguros de salud de Corea del Sur para identificar las 7200 admisiones hospitalarias de adolescentes con un diagnóstico primario de TDAH entre 2013 y 2015, y lecturas diarias de tres contaminantes del aire de 318 estaciones de monitoreo distribuidas en todo el país durante el mismo período. . Descubrió que los picos en el dióxido de nitrógeno, el dióxido de azufre y las partículas estaban asociados, respectivamente, con aumentos del 47 %, 27 % y 12 % en los ingresos hospitalarios relacionados con el TDAH en los días siguientes. No hubo diferencias significativas entre adolescentes hombres y mujeres, ni entre adolescentes mayores y menores (Park et al., 2020).
44. Un metanálisis de nueve estudios de población europea que abarcaron 4826 pares de madres e hijos examinó la relación entre la exposición a sustancias perfluoroalquiladas (PFAS) a través de la leche materna en la infancia y el desarrollo de TDAH. No se encontraron asociaciones con TDAH en la descendencia (Forns et al., 2020).
45. Un metanálisis de siete estudios que abarcaron un total de más de 25 000 participantes de seis países de tres continentes no encontró evidencia de una asociación entre el consumo de azúcar y el TDAH en los jóvenes (Farsad-Naeimi et al., 2020)

Correlatos ambientales del TDAH: Deficiencias de nutrientes

46. Un par de metanálisis no encontraron diferencias en los niveles de hierro sérico en jóvenes con TDAH (seis estudios, 617 participantes), pero sí reducciones pequeñas a moderadas en la ferritina sérica, una proteína que almacena hierro (diez estudios, más de 2100 participantes) (Wang et al., 2017). Otro par de metanálisis tampoco encontró diferencias en los niveles de hierro sérico (seis estudios, más de 1700 participantes), pero sí reducciones pequeñas a moderadas en la ferritina sérica (12 estudios, más de 6000 participantes) (Tseng et al., 2018).
47. Un metanálisis de nueve estudios y 586 personas encontró niveles sanguíneos generales moderadamente más bajos de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 en jóvenes con TDAH que en jóvenes sin TDAH (Hawkey y Nigg, 2014).
48. Un estudio de casos y controles basado en la población a nivel nacional que utilizó los registros nacionales finlandeses comparó 1067 pacientes con TDAH nacidos entre 1998 y 1999 con 1067 controles emparejados. Los niveles más bajos de vitamina D materna

se asociaron con una probabilidad aproximadamente un 50 % mayor de TDAH en sus hijos (Sucksdorff et al., 2019).

Correlatos ambientales del TDAH: eventos durante el embarazo y el parto

49. Un metanálisis de doce estudios con más de 6000 participantes encontró un aumento del triple en la tasa de TDAH entre bebés muy/extremadamente prematuros o muy/extremadamente bajo peso al nacer (Franz et al., 2018). Otro metanálisis, que combinó 85 estudios con un total de más de 4,6 millones de nacimientos, encontró una correlación de pequeña a moderada entre el bajo peso al nacer y el TDAH (Momany et al., 2018). Un estudio del registro nacional sueco de 1,2 millones de niños encontró un aumento gradual en la probabilidad de TDAH con el aumento de la prematuridad. Los resultados no se debieron a tener un pariente con TDAH o estrés socioeconómico (Lindstrom et al., 2011). Se informaron resultados similares de los registros nacionales finlandeses al comparar más de 10 000 personas con TDAH con más de 38 000 controles (Sucksdorff et al., 2015).

50. Un metanálisis de seis estudios que combinaron 1,4 millones de personas encontró que los niños cuyas madres habían tenido trastornos hipertensivos durante el embarazo tenían un aumento del 25 % en la tasa de TDAH (Maher et al., 2018).

51. Un estudio de cohortes basado en la población a nivel nacional que utilizó registros suecos y abarcó a más de dos millones de niños, 115 000 de ellos con TDAH, encontró que la preeclampsia materna durante el embarazo se asocia con un 15 % más de probabilidad posterior de TDAH en la descendencia, aumentando a más del 40 % cuando el feto es pequeño para la edad gestacional y está expuesto a la preeclampsia. Este patrón en las familias mostró que no se debe a influencias genéticas o familiares (Maher et al., 2020).

52. Dos metanálisis, uno con siete estudios con más de 28 000 participantes y otro con tres estudios y más de 1,4 millones de participantes, encontraron que los hijos de madres obesas tenían aproximadamente un 60 % más de probabilidades de desarrollar TDAH (Jenabi et al., 2019 ; Sanchez et al. , 2018). Un estudio de más de 80 000 parejas de madres e hijos que participaron en la Cohorte Nacional de Nacimiento de Dinamarca informó un riesgo elevado de casi el 50 % de TDAH en hijos de madres obesas y un riesgo doble en hijos de madres gravemente obesas (Andersen et al., 2018).

53. Un metanálisis de dos grandes estudios de cohortes con un total combinado de más de 3,1 millones de personas encontró una asociación leve pero significativa entre el

hipertiroidismo materno durante el embarazo y el TDAH en la descendencia. Un segundo metanálisis de cuatro estudios de cohortes que abarcaron a más de 3,4 millones de participantes también encontró una asociación leve pero significativa entre el hipotiroidismo materno y el TDAH en la descendencia. No se intentó evaluar el papel de los factores de confusión (Ge et al., 2020).

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

Correlatos ambientales del TDAH: privación, estrés, infección, pobreza y trauma

55. Un estudio de cohorte longitudinal en todo Taiwán basado en la base de datos de investigación de seguros de salud nacional de cobertura universal del país comparó más de 14 000 pacientes con enterovirus (ER71) con un número igual de controles emparejados por edad y sexo. Después de ajustar aún más la ocupación paterna y el nivel de urbanización de residencia, descubrió que los pacientes con enterovirus tenían un 25 por ciento más de probabilidades de ser diagnosticados posteriormente con TDAH (Tseng et al., 2020).

56. Un estudio de cohorte basado en la población a nivel nacional que utilizó registros daneses comparó más de 29 000 niños nacidos de mujeres que perdieron a un pariente cercano durante el embarazo con un millón de otros niños en la misma cohorte y encontró que los niños nacidos de estas mujeres tenían el doble de probabilidades de tener TDAH (Li et al., 2010).

57. Un estudio basado en la población de EE. UU. de más de 14 000 participantes en el Estudio Longitudinal Nacional de la Salud de los Adolescentes encontró que después de ajustar los factores de riesgo demográficos, socioeconómicos y familiares para el maltrato infantil, el tipo de falta de atención del TDAH se asoció con haber estado expuesto al abuso sexual y al abandono físico (Ouyang et al., 2008).

58. Un estudio de cohortes basado en la población a nivel nacional de más de 18 000 niños de la base de datos del Seguro Nacional de Salud de Corea del Sur encontró que los niveles más bajos de ingresos familiares estaban asociados con mayores tasas de TDAH (Choi et al., 2017). Un estudio sueco de más de 800 000 personas reportó resultados similares incluso después de ajustar los factores de riesgo familiares/genéticos compartidos en las familias (Larsson et al., 2014b).
59. Un estudio de cohorte longitudinal del registro nacional danés de un millón de personas encontró que los indicadores de adversidad de Rutter predecían el TDAH. La atención fuera del hogar fue fuertemente predictiva; la clase social baja, la delincuencia paterna, el trastorno mental materno y las discordias conyugales severas fueron moderadamente predictivos. El tamaño de la familia numerosa no tuvo efecto (Ostergaard et al., 2016).
60. Un estudio de población de todo el país que utilizó los registros nacionales daneses analizó a más de 630 000 jóvenes y encontró relaciones de dosis-respuesta entre el menor nivel educativo de los padres, el desempleo de los padres y la pobreza relativa de los padres y un mayor riesgo de TDAH en la descendencia. Las combinaciones de desventajas sociales tenían riesgos acumulativos. Por ejemplo, la pobreza relativa de ingresos de los padres más la finalización de la educación obligatoria más el desempleo se asoció con un riesgo aproximadamente cinco por ciento mayor de TDAH en su descendencia (Keilow et al., 2020).
61. Un estudio de cohorte del registro nacional sueco de más de 540 000 personas encontró una relación dosis-respuesta entre los indicadores acumulativos de adversidad en la familia y el TDAH. Una muerte en la familia aumentó la probabilidad posterior de TDAH en un 60%. El abuso sustancial de sustancias por parte de los padres, la criminalidad o el trastorno psiquiátrico aumentaron más del doble la probabilidad, al igual que la inestabilidad residencial y la asistencia pública del hogar (Bjorkenstam et al., 2018).
62. En una muestra de 4122 jóvenes estadounidenses con TDAH de la Encuesta Nacional de Salud Infantil de EE. UU. de 2016, una mayor cohesión familiar y apoyo comunitario redujeron el riesgo de TDAH de moderado a grave (Duh-Leong et al., 2020).

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

Hay dos grandes clases de hallazgos de investigación sobre el cerebro de las personas con TDAH. El primero proviene de estudios del desempeño de los pacientes en pruebas psicológicas que estudian los procesos mentales. El segundo proviene de métodos que examinan directamente la estructura o función del cerebro con exploraciones de neuroimagen. Aunque muchos de estos estudios han encontrado diferencias entre los grupos de personas a las que se les diagnosticó TDAH y a las que no, las diferencias suelen ser pequeñas y no difieren drásticamente entre las personas con TDAH y aquellas con otros trastornos. Por lo tanto, no son útiles para el diagnóstico del trastorno (Thome et al., 2012). Estas diferencias no son causadas por el tratamiento farmacológico y, para algunos pacientes, disminuyen o cambian a medida que los pacientes superan el trastorno.

Déficits de desempeño en los procesos psicológicos

63. Un metanálisis de 137 estudios con más de 9400 participantes de todas las edades encontró que el TDAH está asociado con puntajes de lectura y coeficiente intelectual moderadamente más bajos y mayores disminuciones en los puntajes de ortografía y aritmética (Frazier et al., 2004). Otro metanálisis, que abarcó 21 estudios con más de 1900 adultos, concluyó que los déficits de CI asociados con el TDAH eran pequeños y no clínicamente significativos (Bridgett y Walker, 2006).
64. Una serie de metanálisis encontró que las personas con TDAH tenían dificultades pequeñas a moderadas con la resolución de problemas abstractos y la memoria de trabajo (12 estudios, 952 personas), atención enfocada (22 estudios, 1493 personas), atención sostenida (13 estudios, 963 personas) , y memoria verbal (8 estudios, 546 personas) (Schoechlin y Engel, 2005). Otro metanálisis, con 11 estudios con 829 participantes, informó que las personas con TDAH eran moderadamente más propensas a errores cognitivos conocidos como "violaciones de reglas" (Patros et al., 2019).
65. Dos metanálisis, uno con 21 estudios y más de 3900 participantes, el otro con 15 estudios con más de mil participantes, encontraron que las personas diagnosticadas con TDAH tienen una tendencia moderada a favorecer las pequeñas recompensas inmediatas sobre las grandes recompensas tardías (Jackson y MacKillop, 2016). ; Marx et al., 2018).

66. Un metanálisis de 37 estudios con más de 2300 participantes encontró una asociación de pequeña a moderada entre el TDAH y la toma de decisiones arriesgadas (Dekkers et al., 2016). Otro metanálisis, que combinó 22 estudios con 3850 niños y adolescentes, encontró que aquellos con TDAH exhibieron una toma de decisiones impulsiva moderadamente mayor en general sobre el retraso en el descuento y el retraso en las tareas de gratificación (Patros et al., 2016).
67. Un meta-meta-análisis reciente incluyó 34 meta-análisis de perfiles neurocognitivos en TDAH (todas las edades) en relación con 12 dominios neurocognitivos. Las personas con TDAH tenían deficiencias moderadas en múltiples dominios (memoria de trabajo, variabilidad del tiempo de reacción, inhibición de la respuesta, inteligencia/logros, planificación/organización). Los efectos fueron mayores en niños y adolescentes que en adultos (Pievsky y McGrath, 2018).
68. Un metanálisis de 49 estudios y más de 8200 niños y adolescentes encontró deficiencias moderadas en la memoria de trabajo en personas con TDAH. Estos déficits disminuyeron con la edad (Ramos et al., 2020).
69. Entre los jóvenes con TDAH, una serie de metanálisis no encontró diferencias significativas por sexo en los síntomas totales de TDAH (15 estudios, más de 3400 jóvenes), síntomas de falta de atención (26 estudios, más de 5900 jóvenes) o síntomas de hiperactividad-impulsividad (24 estudios , más de 4.900 jóvenes) (Loyer Carbonneau et al., 2020).
70. Un metanálisis de ensayos controlados aleatorios (ECA) con niños en edad preescolar encontró que el entrenamiento cognitivo condujo a una mejora moderada en la memoria de trabajo (23 estudios, más de 2000 participantes) y una mejora de pequeña a moderada en el control inhibitorio (26 estudios, más de 2200 participantes) (Pauli-Pott et al., 2020).

Diferencias en el cerebro encontradas por estudios de neuroimagen

71. Un análisis de datos de imágenes de resonancia magnética estructural (IRM) de 36 cohortes con un total de más de 4100 participantes encontró un área de superficie cortical total ligeramente reducida en niños con TDAH. El mismo equipo encontró que algunas regiones subcorticales del cerebro eran más pequeñas en niños con TDAH, principalmente en las regiones frontal, cíngulada y temporal, con algunas reducciones en el grosor cortical en las regiones temporales. El mismo equipo encontró algunas regiones subcorticales del cerebro, es decir, los ganglios basales, la amígdala, el

hipocampo y los volúmenes intracraneales eran más pequeños en niños con TDAH en 23 cohortes de 3242 participantes. Las diferencias observadas en niños no se observaron en adolescentes o adultos (Hoogman et al., 2017 ; Hoogman et al., 2019). Todas las diferencias observadas fueron de pequeñas a muy pequeñas y sutiles.

72. Los metanálisis comparativos muestran que las reducciones del volumen de la materia gris estructural en los ganglios basales y la ínsula son específicas del trastorno en relación con el TOC en 30 conjuntos de datos con 1870 participantes (Norman et al., 2016), mientras que las reducciones frontales mediales fueron específicas del TEA en 66 conjuntos de datos con 3.610 participantes (Lukito et al., 2020). Un análisis de los datos de resonancia magnética estructural (IRM) de 48 cohortes con un total de más de 12 000 participantes mostró que los participantes con TDAH tenían un volumen del hipocampo más pequeño en relación con el TOC, lo que estaba relacionado con las diferencias en el CI y un volumen intracraneal más pequeño en relación con los pacientes con TEA y TOC (Boedhoe et al., 2020). Las subactivaciones funcionales en la corteza frontal inferior derecha y los ganglios basales durante las tareas de control cognitivo fueron específicas del trastorno en relación con el TOC en 1870 participantes (Norman et al., 2016), mientras que la disfunción frontal inferior fue específica en relación con el autismo en 3610 participantes (Lukito et al., 2020).

73. Un metanálisis de diez estudios de imágenes con tensor de difusión con 947 participantes encontró que las diferencias más consistentes en la sustancia blanca entre aquellos con y sin TDAH se ubicaron en el esplenio del cuerpo caloso que se extiende hacia el cíngulo derecho, el estrato sagital derecho y el tapetum izquierdo. , lo que sugiere problemas con las conexiones entre los dos hemisferios en las regiones de atención parieto-temporal posterior y en los tractos de asociación fronto-posterior de largo alcance (que conectan las regiones frontal inferior, temporal, parietal y occipital) involucrados en la atención y la percepción (Chen et al., 2016).

74. Un metanálisis de 21 estudios de resonancia magnética funcional con 607 participantes encontró que aquellos con TDAH mostraron una subactivación constante y replicable en regiones típicas de control inhibitorio, como la corteza frontal inferior derecha, el área motora suplementaria y los ganglios basales en relación con los individuos con desarrollo típico (Hart et al., 2013). Los hallazgos de subactivación frontal inferior se replicaron en dos metanálisis adicionales de IRMf de control inhibitorio con 33 conjuntos de datos/1161 participantes y 42 conjuntos de datos/2005 participantes, respectivamente (Lukito et al., 2020 ; Norman et al., 2016).). Otro metanálisis que incluyó 130 estudios de fMRI con 1914 participantes no encontró convergencia, excepto por la función aberrante en los ganglios basales para tareas neutrales de fMRI y una función inferior frontal inferior solo en hombres (Samea et al., 2019).

75. Un metanálisis de nueve estudios con más de 1250 participantes en la investigación encontró que las elevaciones en theta/beta en el electroencefalograma no pueden considerarse una medida diagnóstica confiable para el TDAH, aunque puede tener un valor pronóstico en algunos pacientes (Arns et al., 2013).
76. Un metanálisis de seis estudios con 148 participantes examinó la negatividad del desajuste, que evalúa la integridad de la memoria sensorial auditiva y el cambio de atención involuntario. Informó que los niños con TDAH tenían reducciones de pequeñas a moderadas en la amplitud de la negatividad de desajuste en comparación con los controles sanos (Cheng et al., 2016).
77. Los metanálisis y las revisiones sistemáticas mostraron que los medicamentos utilizados para tratar el TDAH no están asociados con los déficits observados en la estructura cerebral (Hoogman et al., 2017 ; Hoogman et al., 2019 ; Lukito et al., 2020 ; Norman et al., 2016 ; Spencer et al., 2013), pero con una función cerebral mejorada, más prominente en las regiones frontal inferior y estriatal (Hart et al., 2013 ; Lukito et al., 2020 ; Norman et al., 2016 ; Rubia et al. , 2014 ; Spencer et al., 2013).

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

Un área relativamente nueva de investigación sobre el TDAH es examinar qué tipos de problemas médicos son más comunes de lo esperado entre las personas con TDAH. Mientras lee esta sección, tenga en cuenta que no todas las personas con TDAH padecerán todos, o incluso solo uno, de estos trastornos.

Obesidad

78. Un estudio del registro nacional sueco de más de 2,5 millones de personas encontró que los pacientes con TDAH tenían un riesgo tres veces mayor de obesidad en relación con sus hermanos y primos sin TDAH. También encontró una coagregación familiar de TDAH y obesidad clínica, cuya fuerza variaba directamente con el grado de relación genética (Chen et al., 2018c).
79. Un metanálisis encontró que, en comparación con las personas con un desarrollo típico, los niños y adolescentes con TDAH no medicado tenían un 20 % más de probabilidades de tener sobrepeso u obesidad (15 estudios, más de 400 000 participantes), y los adultos con TDAH no medicado tenían casi un 50 % más de

probabilidades de tener sobrepeso u obesidad (9 estudios, más de 45 000 participantes) (Nigg et al., 2016). Los metanálisis de doce estudios con más de 180 000 participantes encontraron que las personas con TDAH no medicado tenían aproximadamente un 40 % más de probabilidades de ser obesas, mientras que las personas medicadas eran indistinguibles de las personas con un desarrollo típico (Cortese et al., 2016b).

Alergias y Asma

80. Un estudio del registro nacional sueco de más de 1,5 millones de personas encontró que las personas con asma tenían un 45 % más de probabilidades de tener TDAH, incluso después de ajustar las variables relevantes (Cortese et al., 2018b). Un estudio de cohorte de casi un millón de nacimientos utilizando los registros nacionales daneses encontró que los niños nacidos de madres asmáticas tenían un 40 % más de probabilidades de desarrollar TDAH (Liu et al., 2019b).

81. En un metanálisis de seis estudios longitudinales con más de 50 000 participantes, las personas con asma o eczema atópico tenían un tercio más de probabilidades de tener TDAH que los controles. Un metanálisis de tres estudios con más de 48 000 participantes encontró que las personas con rinitis alérgica tenían un 50 % más de probabilidades de tener TDAH (van der Schans et al., 2017).

Diabetes Mellitus

82. Un análisis retrospectivo de más de 650 000 niños y adolescentes en las bases de datos alemanas de diagnóstico y prescripción encontró que el TDAH tenía un 40 % más de probabilidades de ser diagnosticado entre los niños con diabetes tipo 1 (T1DM) (Kapellen et al., 2016).

83. Un estudio de registro multicéntrico alemán de más de 56,000 niños y adolescentes encontró que aquellos con TDAH y DM1 sufrían el doble de cetoacidosis diabética en comparación con los pacientes diabéticos sin TDAH. También encontraron diferencias significativas en HbA1c y concluyeron: "Los pacientes pediátricos con TDAH y DM1 mostraron un control metabólico deficiente en comparación con los pacientes con DM1 sin TDAH" (Hilgard et al., 2017).

84. Un estudio longitudinal que utilizó la base de datos de investigación del seguro de salud nacional de Taiwán inscribió a más de 35 000 pacientes con TDAH y más de 70 000 controles emparejados por edad y sexo. Los adolescentes y adultos jóvenes con

TDAH tenían aproximadamente tres veces más probabilidades de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (Chen et al., 2018b).

85. Un estudio de cohortes que utilizó múltiples registros nacionales suecos examinó a más de 1,6 millones de adultos de 50 a 64 años. La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 fue un 70 % mayor entre los adultos con TDAH (Chen et al., 2018c).
86. Un metanálisis encontró que la diabetes tipo 1 preexistente materna se asoció con un pequeño aumento del riesgo de TDAH en la descendencia (4 estudios, más de cinco millones de personas). También lo fue la diabetes tipo 1 preexistente paterna (3 estudios, 4,7 millones de personas) y la diabetes tipo 2 preexistente materna (2 estudios, 2,6 millones de personas) (Zeng et al., 2019). Un estudio sueco analizó a los 15.615 niños nacidos después de que a sus padres se les diagnosticara diabetes tipo 1. Después de controlar los factores de confusión, descubrió que estos niños tenían un 30 % más de posibilidades de ser diagnosticados con TDAH (Ji et al., 2018).

Otros trastornos somáticos:

87. Un metanálisis de 18 estudios con más de 2500 niños y adolescentes encontró una asociación moderada entre los trastornos respiratorios del sueño y el TDAH (Sedky et al., 2014).
88. Un metanálisis del sueño en adultos con TDAH no encontró diferencias significativas con los adultos con desarrollo normal, medido por polisomnografía. En cuatro estudios con 178 participantes, la latencia de inicio del sueño, el sueño en etapa 1, el sueño en etapa 2, el sueño de onda lenta, el REM y la eficiencia del sueño fueron todos comparables. Lo mismo con el tiempo total de sueño (3 estudios, 130 personas) y con latencia REM y despertar después del inicio del sueño (3 estudios, 121 personas). Según lo medido por actigrafía, no hubo diferencias significativas para el tiempo en la cama y el tiempo real de vigilia (3 estudios, 159 personas), sueño real (4 estudios, 222 personas). Sin embargo, la latencia de inicio del sueño fue mucho mayor para las personas con TDAH y la eficiencia del sueño fue moderadamente menor (4 estudios, 222 personas). Sin embargo, las evaluaciones subjetivas de las personas con TDAH informaron una dificultad moderadamente mayor para conciliar el sueño (8 estudios, más de 1,Lugo et al., 2020).
89. En un estudio del registro nacional noruego de más de 1,2 millones de hombres y más de 1,2 millones de mujeres, los hombres con TDAH tenían un 30 % más de probabilidades de ser diagnosticados con psoriasis, y las mujeres con TDAH tenían más

de un 50 % de probabilidades de ser diagnosticadas con psoriasis, en comparación con el desarrollo normal. controles (Hegvik et al., 2018).

90. Un estudio de cohorte de población a nivel nacional de Taiwán de más de 8,000 personas con TDAH y 32,000 controles emparejados exploró asociaciones con enfermedades autoinmunes. Informó que las personas con TDAH tenían más del doble de prevalencia de espondilitis anquilosante, colitis ulcerosa y enfermedad tiroidea autoinmune, y más del 50 % de probabilidad de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica (Chen et al., 2017a).
91. Un estudio de cohorte basado en la población de más de 900 000 niños daneses encontró que la epilepsia se asoció con un aumento de 2,7 veces en el riesgo de TDAH (Bertelsen et al., 2016). Otro estudio de cohorte basado en la población, de más de 12 000 taiwaneses, informó que la epilepsia se asoció con un aumento de 2,5 veces en el riesgo de TDAH. Por el contrario, un estudio de cohorte vinculado de más de 18 000 taiwaneses encontró que el TDAH se asoció con un aumento de cuatro veces en la epilepsia (Chou et al., 2013).
92. Un estudio de registro nacional de 1,9 millones de suecos informó que las personas con epilepsia tenían tres veces y media más probabilidades de tener TDAH. El riesgo de tener TDAH era un 85 % mayor si la madre de la persona tenía epilepsia, un 50-60 % mayor si el padre o un hermano o hermana la tenían, y un 15 % mayor para los primos. La genética explicó el 40 % de la varianza, y los factores ambientales no compartidos explicaron otro 50 % (Brikell et al., 2018).
93. Un estudio longitudinal que utilizó la base de datos de investigación de seguros de salud de Taiwán comparó a casi 18 000 adolescentes y adultos jóvenes con TDAH con más de 70 000 controles de la misma edad y sexo. Las personas con TDAH tenían tres veces más probabilidades de desarrollar infecciones de transmisión sexual, después de ajustar los datos demográficos, otros trastornos psiquiátricos y medicamentos para el TDAH (Chen et al., 2018a).
94. Un estudio de cohorte del registro nacional danés de 1,1 millones de personas encontró que la hospitalización por infecciones graves se asoció con una duplicación posterior en la tasa de diagnóstico de TDAH. Entre los tratados con agentes antiinfecciosos, el riesgo de un diagnóstico posterior de TDAH se redujo a la mitad (Kohler-Forsberg et al., 2019).
95. Un estudio del registro nacional danés de casi un millón de personas encontró que los niños con enfermedades autoinmunes tenían un 24 % más de probabilidades de desarrollar TDAH. La enfermedad autoinmune materna se asoció con una probabilidad

12 % mayor de TDAH en su descendencia. La enfermedad autoinmune paterna no se asoció con ningún efecto significativo (Nielsen et al., 2017).

96. Utilizando el conjunto de datos basado en la población nacional de Taiwán, se compararon más de 116 000 niños con TDAH con la misma cantidad de niños sin TDAH seleccionados al azar. Las personas con TDAH tenían muchas más probabilidades de tener anomalías oculares significativas: casi un 90 % más de probabilidades de tener ambliopía ("ojo perezoso"), más del 80 % más de probabilidades de tener astigmatismo y el doble de probabilidades de tener heterotropía, en la que los ojos divergen en reposo (Ho et al., 2020). Un estudio que utilizó la misma base de datos comparó a 6817 jóvenes diagnosticados con ambliopía con más de 27 000 controles emparejados por edad y sexo. Los del grupo con ambliopía tenían 1,8 veces más riesgo de desarrollar TDAH (Su et al., 2019).

97. En un estudio de más de 2,5 millones de jóvenes alemanes, aquellos con TDAH tenían nueve veces más probabilidades de tener trastornos metabólicos, cinco veces más probabilidades de desarrollar neumonía viral, cuatro veces más probabilidades de tener trastornos de los glóbulos blancos, tres veces más probabilidades de tener problemas renales. insuficiencia, presión arterial alta o ser obeso, dos veces y media más probabilidades de tener diabetes tipo 2 o migrañas, el doble de probabilidades de tener asma o dermatitis atópica, y un 50 % más de probabilidades de tener glaucoma (Akmatov et al., 2019).). Un estudio poblacional brasileño que incluyó a 5671 niños encontró que aquellos con migraña tenían una probabilidad cuatro veces mayor de tener TDAH (Arruda et al., 2020).

98. Un estudio de más de 59 000 niños diagnosticados con TDAH y más de 52 000 niños sanos en Taiwán informó que aquellos en el grupo de TDAH tenían el doble de probabilidades de desarrollar disfunción testicular (Wang et al., 2019).

99. Un estudio de cohortes de población a nivel nacional que utilizó los registros nacionales suecos comparó a más de 19 000 niños con un diagnóstico de enfermedad celíaca verificada por biopsia con más de 95 000 niños controles emparejados. Encontró un aumento posterior del 29 % en el riesgo de TDAH en los pacientes celíacos, que aumenta al 39 % cuando se restringe a los diagnósticos de TDAH en adultos. Sin embargo, al comparar 13 000 niños diagnosticados con enfermedad celíaca con sus 18 000 hermanos no celíacos, los aumentos se volvieron no significativos, lo que sugiere que los aumentos se atribuyeron principalmente a factores de confusión (Lebwohl et al., 2020).

100. Un estudio nacional sueco que utilizó registros nacionales examinó los registros médicos de todas las personas de 18 a 64 años que residían en Suecia durante 2013 e identificó a 41 840 que surtieron al menos una receta de medicamentos para el TDAH. Los adultos jóvenes con TDAH tenían cuatro veces más probabilidades de tener co-recetas somáticas y quince veces más probabilidades de tener co-recetas psicotrópicas que los controles con desarrollo normal. Para los adultos de mediana edad (30–49) las probabilidades eran seis y 21 veces mayores, respectivamente, y para los adultos mayores, siete y 18 veces mayores. Los medicamentos respiratorios (principalmente para las reacciones alérgicas y el asma) fueron los más propensos a dispensarse con fines somáticos, seguidos de los medicamentos metabólicos y del tracto alimentario (con mayor frecuencia, los inhibidores de la bomba de protones indicados para las úlceras gástricas/duodenales y la enfermedad por reflujo gastroesofágico), Zhang et al., 2020a).

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

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

Calidad de vida

101. Un metanálisis de siete estudios con más de 5000 jóvenes y sus padres informó grandes deterioros en la calidad de vida de los jóvenes con TDAH en relación con sus compañeros con un desarrollo típico, independientemente de si los evaluaron los propios jóvenes o sus padres. El funcionamiento físico solo estaba moderadamente deteriorado, pero el funcionamiento emocional y el funcionamiento social estaban fuertemente deteriorados. El funcionamiento escolar estaba fuertemente afectado. A medida que los jóvenes con TDAH crecían, su calidad de vida en comparación con sus compañeros de desarrollo típico empeoró en los dominios físico, emocional y escolar. (Lee et al., 2016).
102. Un metanálisis de 17 estudios que abarcaron 647 familias (más de 2300 participantes) evaluó la calidad de vida de los padres cuyos hijos tenían TDAH en relación con los padres de niños con un desarrollo típico. Los padres de los primeros reportaron un déficit moderado en la calidad de vida en relación con los padres de los segundos (Dey et al., 2019).

Deterioro Emocional y Social

103. Un estudio de más de 8,600 jóvenes de la Encuesta Nacional de Entrevistas de Salud de EE. UU. encontró que aquellos con TDAH tenían seis veces más probabilidades de tener un alto nivel de problemas emocionales, de conducta y con sus compañeros, y nueve veces más probabilidades de manifestar un alto nivel de discapacidad, incluyendo interferencia con la vida hogareña, las amistades, el aprendizaje en el aula y las actividades de ocio (Strine et al., 2006).
104. Un metanálisis de 22 estudios con más de 21 000 participantes encontró que los jóvenes con TDAH tenían una capacidad muy afectada para modular su reactividad a eventos nuevos o estresantes (Graziano y García, 2016). Otro metanálisis, que combinó doce estudios con más de 1900 participantes, encontró que los adultos con TDAH tenían niveles muy elevados de desregulación emocional en comparación con los controles con desarrollo normal (Beheshti et al., 2020).
105. Un metanálisis encontró que los niños con TDAH tenían impedimentos de medianos a grandes en la socialización con sus compañeros, medidos por rechazo/simpatía, popularidad y amistades (61 estudios, más de 24 000 niños). También tenían deficiencias moderadas en habilidades sociales como compartir, cooperar, tomar turnos, reciprocidad (68 estudios, más de 148 000 niños) y procesamiento de información social, como reconocer señales sociales, identificar problemas, generar soluciones y evitar sesgos (23 estudios, más de 3.750 niños) (Ros y Graziano, 2018).
106. Un estudio de más de 53.000 niños estadounidenses de la Encuesta Nacional de Salud Infantil encontró que aquellos con TDAH tenían 2,4 veces más probabilidades de participar en la intimidación (Montes y Halterman, 2007). Un estudio más reciente de unos 64 000 niños que utilizó la misma base de datos confirmó este hallazgo e informó que aquellos con TDAH tenían 2,8 veces más probabilidades de participar en actos de intimidación (Benedict et al., 2015).

Lesiones Accidentales

107. Un estudio de cohorte nacional de más de 50 000 jóvenes con TDAH y un número igual de controles emparejados por edad, sexo y comorbilidad extraídos de la base de datos de investigación de seguros de salud nacional de Taiwán informó que tener TDAH se asoció con una probabilidad más de tres cuartas partes mayor de herida por quemadura Para los menores de seis años, el riesgo se duplicó. Para los jóvenes de entre seis y diecisiete años, el aumento del riesgo fue de alrededor del 70 por ciento. No hubo diferencias significativas entre niños y niñas (Yeh et al., 2020).

108. Un metanálisis de 32 estudios que cubren a más de cuatro millones de personas encontró que las personas con TDAH tenían un 40 a 50 % más de riesgo de sufrir lesiones físicas accidentales (Ruiz-Goikoetxea et al., 2018a).
109. Un estudio de registros nacionales suecos siguió a 17 408 personas con TDAH entre 2006 y 2009 y descubrió que los pacientes con TDAH tenían casi un 50 % más de riesgo de accidentes de transporte graves (Chang et al., 2014b).
110. Un estudio de EE. UU. de más de 8000 atletas universitarios y de secundaria (principalmente jugadores de fútbol masculino) encontró que las personas con TDAH tenían tres veces más probabilidades de haber tenido tres o más conmociones cerebrales informadas (Nelson et al., 2016).
111. Un metanálisis de 16 estudios que abarcaron a más de 175 000 personas estimó que, controlando el kilometraje recorrido, las personas con TDAH tenían un 23 % más de probabilidades de verse involucradas en accidentes vehiculares (Vaa, 2014).
112. Un estudio de cohorte retrospectivo de más de 18 000 conductores de Nueva Jersey encontró que el riesgo de accidente para las personas con TDAH era un tercio mayor que para las personas que no lo tenían (Curry et al., 2017).
113. Un metanálisis de cinco estudios, que comprendía más de tres mil pacientes con lesión cerebral traumática menor (mTBI) y más de nueve mil controles, encontró que aquellos con mTBI tenían el doble de probabilidades de tener TDAH que aquellos sin mTBI (Adeyemo et al., 2014) .

Muerte prematura y suicidio

114. Un estudio danés de casi dos millones de personas encontró que el TDAH está asociado con un pequeño riesgo de muerte prematura, principalmente debido a accidentes. Cuando el TDAH se acompañaba de otros trastornos psiquiátricos y por consumo de sustancias, aumentaban las posibilidades de muerte prematura (Dalsgaard et al., 2015b).
115. Un estudio de cohorte de más de 2,2 millones de taiwaneses no encontró un mayor riesgo de muerte por causas naturales asociadas con el TDAH. Pero las personas con TDAH tenían el doble de índice de suicidio, el doble de índice de muerte por homicidio y un 30 % más de índice de muerte por lesiones no intencionales (Chen et al., 2019c).

116. Usando registros nacionales en Dinamarca, un estudio de cohorte de 2,9 millones de personas informó una tasa cuatro veces mayor de intentos de suicidio y muertes en pacientes con TDAH. El riesgo era diez veces mayor en aquellos con TDAH más otro diagnóstico psiquiátrico (Fitzgerald et al., 2019).
117. Un metanálisis encontró que las personas con TDAH intentaron suicidarse al doble de la tasa de personas con un desarrollo normal (seis estudios, más de 65 000 personas), tenían una tasa de ideación suicida tres veces mayor (23 estudios, más de 70 000 personas) y más de seis veces la tasa de suicidio consumado (cuatro estudios, más de 130 000 personas) (Septier et al., 2019).
118. Un estudio taiwanés de más de 20 000 adolescentes y adultos jóvenes con TDAH y más de 61 000 personas sin TDAH de la misma edad y sexo encontró que las personas con TDAH tenían casi cuatro veces más probabilidades de intentar suicidarse y más de seis veces más probabilidades de repetir intentos de suicidio . El tratamiento con metilfenidato o atomoxetina no aumentó el riesgo de intentos de suicidio o intentos de suicidio repetidos. El tratamiento a largo plazo con metilfenidato se asoció con un menor riesgo de intentos de suicidio repetidos entre los hombres (Huang et al., 2018).
119. En un estudio de cohorte prospectivo de más de 2,6 millones de suecos, los adultos con TDAH tuvieron un pequeño aumento en la muerte prematura, principalmente debido a accidentes y suicidios. No hubo una asociación significativa para los niños con TDAH (Sun et al., 2019b).

Crimen y Delincuencia

120. Un estudio de la población danesa que utilizó registros nacionales encontró que, en comparación con otros jóvenes, los diagnosticados con TDAH tenían más del doble de probabilidades de ser condenados por delitos penales y tres veces más probabilidades de ser encarcelados. Después de ajustar por otros factores de riesgo, las personas con TDAH tenían un 60 % más de probabilidades de haber sido condenados por un delito y un 70 % más de probabilidades de haber sido encarcelados (Mohr-Jensen et al., 2019).
121. Un metanálisis que comprendió 21 estudios y más de 19 500 reclusos encontró que la prevalencia de TDAH en las prisiones según los diagnósticos de las entrevistas fue del 20,5 % sin que se observaran diferencias entre hombres y mujeres o adolescentes y adultos (Young et al., 2015). Otro metanálisis informó que la prevalencia del TDAH entre los adolescentes en centros de detención juvenil es de poco más del 17 %, tanto

para hombres (24 estudios, más de 24 000 personas) como para mujeres (13 estudios, más de 3900 personas), que es mucho más alta que la prevalencia en la población (Beaudry et al., 2020).

122. Un estudio que utilizó una muestra estadounidense representativa a nivel nacional de más de 5000 adultos encontró que las personas con TDAH tenían más del doble de probabilidades de ser perpetradores de violencia física en el noviazgo y un 65 % más de probabilidades de ser víctimas de dicha violencia (McCauley et al., 2015).

123. En un estudio nacional de más de 21.000 adolescentes y adultos jóvenes islandeses, el 14 % informó haber sido interrogado en una comisaría. De estos, el 15% informó haber hecho una confesión falsa. Las personas con TDAH tenían el doble de probabilidades de hacer una confesión falsa (Gudjonsson et al., 2016).

124. Un estudio que utilizó los registros nacionales daneses analizó los delitos violentos contra jóvenes de 7 a 18 años, entre un total de 678 000 personas. Los niños con TDAH tenían 2,7 veces más probabilidades de ser víctimas de delitos violentos que sus compañeros de desarrollo típico, después de ajustar los factores de riesgo de confusión (Christoffersen, 2019).

Bajo rendimiento educativo

125. Un estudio de una muestra estadounidense de casi 30 000 adultos encontró que aquellos con TDAH tenían el doble de probabilidades de no haberse graduado de la escuela secundaria a tiempo, después de ajustar otros trastornos psiquiátricos (Breslau et al., 2011).

126. Un estudio de cohortes a nivel nacional de más de 750 000 escolares escoceses que utilizó registros nacionales vinculados identificó a aquellos a quienes se les había recetado medicamentos para el TDAH. Incluso mientras recibían medicación, estos niños tenían más del triple de probabilidades que sus compañeros de desarrollo típico de tener un rendimiento educativo bajo, más del doble de probabilidades de abandonar la escuela antes de los 16 años, más de ocho veces más probabilidades de tener un historial de especial necesidades educativas, 50% más probabilidades de lesionarse, 40% más probabilidades de estar desempleado. Estos resultados se ajustaron por factores de confusión socioeconómicos y otras condiciones psiquiátricas (Fleming et al., 2017).

127. Un metanálisis de diez estudios y 830 jóvenes encontró que el TDAH estaba fuertemente asociado con un desempeño más bajo en las medidas del lenguaje general, expresivo, receptivo y pragmático (Korrel et al., 2017).

Trastornos por uso de sustancias

128. Un metanálisis de doce estudios que cubrieron a más de 5400 personas encontró que las personas con TDAH tenían casi tres veces más probabilidades de ser dependientes de la nicotina. Al combinar once estudios con casi 2400 participantes, las personas con TDAH tenían un 50 % más de probabilidades de desarrollar un trastorno por consumo de drogas o alcohol que las personas sin TDAH (Lee et al., 2011).

129. Un metanálisis encontró que el TDAH se asoció con más del doble de probabilidades de trastornos por consumo de alcohol (13 estudios, más de 20 000 participantes) y trastornos relacionados con la nicotina (14 estudios, más de 1800 participantes) (Groenman et al., 2017).

130. Un estudio sueco de más de medio millón de personas encontró una asociación de más del triple entre el TDAH y los trastornos posteriores por consumo de drogas después de ajustar por sexo y educación de los padres (Sundquist et al., 2015).

Otro

131. Los estudios de 2,7 millones de niñas de Dinamarca (Ostergaard et al., 2017), 380 000 de Suecia (Skoglund et al., 2019) y 7500 de Taiwán (Hua et al., 2020) encontraron que aquellas con TDAH tenían más probabilidades de tener problemas de adolescencia . embarazos que aquellos sin TDAH. De acuerdo con estos resultados, grandes estudios de Suecia (Chang et al., 2014a), Finlandia (Chudal et al., 2015) y un consorcio de ocho países europeos (Pohlbeln et al., 2017) encontraron que el TDAH era más probable entre hijos de madres adolescentes que entre los hijos de madres mayores.

132. Un estudio de más de 36 000 personas de los EE. UU. informó que el TDAH aumentó los riesgos de problemas con el juego, gastar demasiado dinero, conducir de manera imprudente y dejar un trabajo sin un plan sobre qué hacer a continuación (Bernardi et al., 2012).

133. Un estudio nacional que utilizó la base de datos de investigación de seguros de salud nacional de Taiwán comparó a 675 adultos con TDAH y 2025 sin TDAH,

emparejados por edad y sexo. Después de ajustar por otros trastornos psiquiátricos, el nivel de urbanización de residencia y los ingresos mensuales, las personas con TDAH tenían 3,4 veces más riesgo de desarrollar demencia (Tzeng et al., 2019).

134. Un metaanálisis de nueve estudios que abarcan casi un millón y medio de personas encontró que el TDAH se asocia con un riesgo tres veces mayor de intoxicación en niños (Ruiz-Goikoetxea et al., 2018b). En un estudio de Taiwán que comparó a 3685 niños con TDAH con 36 000 controles, aquellos con TDAH tenían un riesgo cuatro veces mayor de autointoxicación deliberada (Chou et al., 2014).
135. Un estudio longitudinal de unos 15 000 adolescentes estadounidenses informó que aquellos con TDAH tenían una reducción del 12 % en el empleo y una reducción del 34 % en los ingresos en relación con los hermanos sin TDAH (Fletcher, 2014).
136. Usando registros daneses, un estudio de población a nivel nacional de más de 675,000 jóvenes entre las edades de 7 y 18 años encontró que los jóvenes con TDAH tenían 3.7 veces más probabilidades de ser denunciados como víctimas de delitos sexuales que los controles con desarrollo normal. Después de ajustar por covariables, como la violencia de los padres, la enfermedad mental de los padres hospitalizados, el comportamiento suicida de los padres o el abuso del alcohol, el desempleo a largo plazo de los padres, la separación de la familia y el niño en cuidado público fuera de la familia, los jóvenes con TDAH tenían casi el doble de probabilidades de ser denunciadas como víctimas de delitos sexuales (Christoffersen, 2020).

¿Cuál es la carga económica del TDAH?

Dados los muchos resultados adversos asociados con el TDAH, no sorprenderá a los lectores que estos efectos tengan un costo económico sustancial para los pacientes individuales, las familias y la sociedad.

137. Una revisión sistemática de siete estudios europeos de cientos de miles de participantes estimó los costes totales relacionados con el TDAH en los Países Bajos entre 9860 y 14 483 € por paciente al año, con costes nacionales anuales de más de 1 000 millones de € (Le et al., 2014) . .
138. Una revisión de los costos del TDAH en niños, jóvenes y adultos en Australia estimó que los costos anuales totales superan los \$ 20 mil millones de dólares australianos, o \$ 25, 000 por persona con TDAH. Esto incluye costos financieros de \$12,800 millones,

pérdidas de bienestar de \$7,600 millones y pérdidas de productividad de \$10,200 millones (Asociación Australiana de Profesionales del TDAH, 2019).

139. Una revisión sistemática de 19 estudios estadounidenses de cientos de miles de personas encontró que el TDAH se asoció con costos anuales nacionales generales de \$ 143 a \$ 266 mil millones, en su mayoría asociados con adultos (\$ 105 a \$ 194 mil millones). Los costos asumidos por los familiares de personas con TDAH oscilaron entre \$ 33 y \$ 43 mil millones (Doshi et al., 2012).
140. Un estudio con más de 7000 trabajadores en diez países encontró que las personas con TDAH tenían un promedio de 22 días anuales de desempeño laboral perdido en comparación con las personas sin TDAH (de Graaf et al., 2008).
141. Un estudio de la base de datos de una compañía estadounidense Fortune 100 de más de 100,000 beneficiarios comparó los costos de atención médica para jóvenes con TDAH con controles emparejados sin TDAH. El costo promedio anual por miembro de la familia fue de \$ 2,728 para miembros de la familia sin TDAH de pacientes con TDAH, casi el doble de \$ 1,440 para miembros de la familia de controles emparejados (Swensen et al., 2003).
142. Los registros del seguro médico alemán, incluidos más de 25 000 pacientes con TDAH, indican que los pacientes con TDAH cuestan aproximadamente 1500 € más al año que los que no tienen TDAH. Los principales generadores de costos fueron la atención hospitalaria, los psiquiatras y los psicoterapeutas. El estado de ánimo, la ansiedad, los trastornos por uso de sustancias y la obesidad fueron significativamente más frecuentes en pacientes con TDAH. Los costos adicionales resultantes de estas condiciones sumaron hasta 2.800 € por paciente (Libutzki et al., 2019).
143. Usando los datos de reclamos del Servicio Nacional de Seguro de Salud para la población de 19 años o menos en Corea del Sur (69,353 diagnosticados con TDAH), la carga económica anual total debido al TDAH se estimó en \$47.55 millones (Hong et al., 2020).
144. Utilizando los registros nacionales daneses, se identificaron más de 5000 adultos con un diagnóstico de TDAH en la edad adulta que no habían recibido un diagnóstico en la infancia. Excluyendo los casos con datos faltantes, otros diagnósticos psiquiátricos y los casos sin un hermano del mismo sexo sin ningún diagnóstico psiquiátrico diagnosticado, se formó una cohorte final que constaba de 460 pares de hermanos. De media, los adultos con TDAH tenían una carga económica anual de poco más de 20 000 € en comparación con sus hermanos con un desarrollo normal (Daley et al., 2019).

145. Un estudio de cohortes a nivel nacional de más de 445 000 personas en los registros nacionales suecos comparó los costos de atención médica para tres grupos: aquellos con TDAH infantil que persistió en la edad adulta, aquellos cuyo TDAH remitió en la edad adulta y aquellos que nunca tuvieron TDAH. Los que nunca han tenido TDAH tienen un coste sanitario medio anual de 304€. Aquellos en remisión tuvieron el doble del costo, y aquellos con TDAH persistente más del triple del costo (Du Rietz et al., 2020).
146. Un estudio de población a nivel nacional de más de 83 000 personas con TDAH y 334 446 controles sin TDAH emparejados por edad y sexo utilizó registros nacionales daneses para calcular el costo socioeconómico neto del TDAH. En relación con los controles, y sumando los costes sanitarios directos netos y las pérdidas netas por menores ingresos y empleo, el coste medio anual por persona con TDAH fue de poco más de 16.000 €. Incluyendo las transferencias sociales adicionales, el total asciende a poco más de 23.000 €. Para las parejas de personas con TDAH, el coste medio anual adicional por individuo fue de casi 5.500€. Con transferencias sociales adicionales, el total ascendía a 8.000 € (Jennum et al., 2020).
147. Usando una base de datos que rastrea más de sesenta programas de seguros de salud a nivel nacional en Alemania, un estudio de cinco millones de registros de miembros identificó a 2,380 personas diagnosticadas por primera vez con TDAH cuando eran adultos. Sus costes sanitarios directos en el año siguiente al diagnóstico ascendieron a una media de 4.000 €. A pesar de las directrices alemanas explícitas que recomiendan la medicación para el TDAH, solo a un tercio se le recetó medicación, cayendo a una octava parte cuatro años después. Dos tercios recibieron psicoterapia. Los autores concluyeron que "las recomendaciones de la guía aún no se implementan de manera integral en la atención de rutina diaria" (Libutzki et al., 2020).

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

Según lo determinado por las agencias reguladoras gubernamentales de todo el mundo, varios medicamentos son seguros y efectivos para tratar los síntomas del TDAH según lo determinado por ensayos clínicos controlados aleatorios que generalmente estudian a los pacientes durante varias semanas. Estos medicamentos, que son tan eficaces o más eficaces que muchos medicamentos utilizados para trastornos no psiquiátricos (Leucht et al., 2012), se clasifican como estimulantes (metilfenidato y anfetamina) o no estimulantes (atomoxetina, guanfacina de liberación prolongada). y clonidina de liberación prolongada).

Efectos de los medicamentos sobre los síntomas: resultados de ensayos clínicos controlados y aleatorizados

148. Los protocolos para el uso de medicamentos para el TDAH están bien descritos en pautas detalladas preparadas por asociaciones de profesionales de la salud (Alliance, 2011 ; Banaschewski T, 2018 ; Bolea-Alamanac et al., 2014 ; Crunelle et al., 2018 ; Flisher, 2013 ; Graham et al. al., 2011 ; Kooij et al., 2019 ; National Collaborating Center for Mental Health, 2018 ; National Institute for Health Care and Excellence, 2018 ; Pliszka, 2007 ; Schoeman and Liebenberg, 2017 ; Seixas et al., 2012 ; Taylor et al. al., 2004 ; Wolraich et al., 2011).

149. Un metanálisis en red encontró que los estimulantes son muy efectivos para reducir los síntomas del TDAH. En comparación con el placebo, según la calificación de los médicos, las anfetaminas se asociaron con grandes mejoras en todos los grupos de edad (jóvenes 6 estudios con 2179 participantes, adultos 5 estudios con 1521 participantes), metilfenidato con grandes mejoras en jóvenes (9 estudios, 2677 participantes) y moderado los de adultos (11 estudios, 2909 participantes). La guanfacina de liberación prolongada (7 estudios, 1930 participantes) produjo mejoras moderadas en los niños. La atomoxetina condujo a mejoras moderadas en todos los grupos de edad (jóvenes 21 estudios con 3812 participantes, adultos 11 estudios con 3377 participantes). Teniendo en cuenta los efectos secundarios, los medicamentos con mejores relaciones riesgo-beneficio fueron el metilfenidato para niños y adolescentes y las anfetaminas para adultos (Cortese et al., 2018a).

150. Un metanálisis de 18 estudios con más de 2000 adultos con TDAH encontró que tres derivados de la anfetamina (dextroanfetamina, lisdexanfetamina y sales mixtas de anfetamina) se asociaron con reducciones moderadas de los síntomas del TDAH (Castells et al., 2011). Otro metanálisis, que combinó cuatro estudios con 216 jóvenes, encontró que las sales mixtas de anfetaminas eran ligeramente más efectivas para reducir los síntomas del TDAH que el metilfenidato (Faraone et al., 2002).

151. Un metanálisis de 19 ensayos de grupos paralelos con más de 1600 participantes encontró que el metilfenidato produjo mejoras de moderadas a grandes en los síntomas del TDAH calificados por los maestros, el comportamiento calificado por los maestros y la calidad de vida calificada por los padres. No hubo evidencia de eventos adversos graves y solo un riesgo ligeramente elevado de efectos secundarios no graves (Storebø et al., 2015).

152. Un metanálisis encontró que el dexmetilfenidato redujo considerablemente los síntomas del TDAH en los jóvenes en relación con el placebo (siete estudios, casi 1500 participantes) y tuvo tres veces la tasa de respuesta clínica (cuatro estudios, más de

600 participantes) (Maneeton et al., 2015). Otro metanálisis, que cubría seis ECA con 253 participantes, informó que el metilfenidato redujo considerablemente los síntomas del TDAH en adultos y que las dosis más altas resultaron en una mejoría mayor (Faraone et al., 2004).

153. Un metanálisis de siete estudios con más de 1600 participantes informó que la atomoxetina redujo moderadamente los síntomas del TDAH. (Cheng et al., 2007).

154. Un metanálisis encontró que el metilfenidato (13 estudios, más de 2200 adultos) y la lisdexanfetamina (cinco estudios, más de 2300 adultos) condujeron a reducciones de pequeñas a moderadas en los síntomas de desregulación emocional; para atomoxetina (tres estudios, 237 adultos) las reducciones fueron pequeñas (Lenzi et al., 2018). Otro metanálisis que cubrió nueve estudios con más de 1300 jóvenes informó que la atomoxetina se asoció con pequeñas reducciones en los síntomas emocionales (Schwartz y Correll, 2014).

155. Un metanálisis informó mejoras de moderadas a fuertes en los síntomas del TDAH con metilfenidato en pacientes con TDAH con funcionamiento intelectual limítrofe o discapacidad intelectual (8 estudios, 423 niños). (Sun et al., 2019a).

156. Un metanálisis de 23 estudios con más de 2900 niños con TDAH informó que los medicamentos estimulantes redujeron la ansiedad en un 14 % en comparación con el placebo (Coughlin et al., 2015).

157. Un metanálisis de nueve estudios con más de 1300 participantes encontró que los estimulantes son altamente efectivos para reducir la agresión, el comportamiento de oposición y los problemas de conducta en jóvenes con TDAH (con y sin trastorno de oposición desafiante) y trastorno de conducta, según lo medido por maestros, y moderadamente efectivo medido por los padres (Pringsheim et al., 2015).

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

158. Un estudio de registro sueco de más de 650,000 estudiantes encontró que el tratamiento con medicamentos para el TDAH durante tres meses resultó en una ganancia de más de nueve puntos en la suma de calificaciones (en una escala de 0 a

320); el tratamiento se asoció con un aumento en la probabilidad de completar la escuela secundaria superior en dos tercios (Jangmo et al., 2019).

159. Un estudio del registro nacional sueco de más de 61 000 jóvenes con TDAH encontró que sus puntajes en las pruebas eran más altos durante los períodos en los que tomaban medicamentos en comparación con los períodos sin medicamentos (Lu et al., 2017). Un estudio danés de más de medio millón de niños (más de 6400 con TDAH) encontró que la interrupción de la medicación para el TDAH se asoció con una disminución pequeña pero significativa en los promedios de calificaciones (Keilow et al., 2018). Un metanálisis de nueve ECA con 1463 pacientes encontró que la interrupción de los medicamentos empeoró la calidad de vida de los niños y adolescentes, pero no de los adultos. (Tsujii et al., 2020)
160. Un estudio de cohorte sueco de más de 25 000 pacientes con TDAH encontró una reducción de un tercio en la criminalidad entre los hombres que recibían medicación para el TDAH y una reducción del 40 % para las mujeres (Lichtenstein et al., 2012). Un estudio del registro nacional danés de más de 4200 personas con TDAH infantil encontró que las tasas de delincuencia en la edad adulta eran entre un 30 % y un 40 % más bajas durante los períodos en que tomaban medicamentos para el TDAH (Mohr-Jensen et al., 2019).
161. Un estudio de cohorte danés de más de 700 000 personas, incluidas 4557 con TDAH, encontró que entre los adolescentes con TDAH, el tratamiento con estimulantes se asoció con una disminución en las tasas de lesiones (30 % para niños de diez años y 40 % para niños de doce años) (Dalsgaard et al., 2015a).
162. Usando los registros nacionales suecos, un estudio siguió a 9421 jóvenes con TDAH y 2986 jóvenes con TDAH y otros diagnósticos psiquiátricos entre 2006 y 2013. Comparó períodos en los que tomaban medicamentos para el TDAH con períodos en los que no los tomaban. Durante los períodos de medicación, ambos grupos tuvieron una reducción de más del 10 % en las lesiones no intencionales y una reducción de más del 70 % en las lesiones cerebrales traumáticas (Ghirardi et al., 2020).
163. Un estudio taiwanés de más de 124 000 jóvenes con TDAH encontró que el tratamiento con metilfenidato disminuyó el riesgo de lesiones cerebrales traumáticas, después de ajustar los factores de confusión (Liao et al., 2018).

164. Un estudio nacional comparó a 7200 jóvenes taiwaneses con TDAH con 36 000 niños sin TDAH. Después de ajustar por edad, sexo, nivel de urbanización y región geográfica, los niños con TDAH tenían casi un 40 % más de probabilidades y las niñas con TDAH un 60 % más de probabilidades de sufrir fracturas óseas (Guo et al., 2016). Otro estudio de Taiwán identificó a más de 6200 jóvenes recién diagnosticados con TDAH y evaluó el efecto del tratamiento con metilfenidato. El riesgo de fracturas óseas fue un 20 % menor en aquellos que tenían más de medio año de tratamiento con metilfenidato (Chen et al., 2017b).
165. Una base de datos de registros médicos electrónicos basada en la población de Hong Kong identificó a más de 17 000 personas de 6 a 19 años de edad a quienes se les había recetado metilfenidato. De estos, casi 5000 tuvieron al menos una admisión a la sala de emergencias relacionada con un trauma. Los investigadores encontraron una reducción del 9% en dichas admisiones durante los períodos cubiertos por una prescripción de metilfenidato en comparación con los períodos sin prescripción activa (Man et al., 2015).
166. Un metanálisis de cinco estudios con más de 13 000 participantes encontró que los medicamentos para el TDAH (principalmente estimulantes) se asociaron con una reducción de más del 10 % en las lesiones no intencionales (Ruiz-Goikoetxea et al., 2018a).
167. Usando registros nacionales suecos, un estudio de más de 17,000 personas con TDAH encontró que la medicación para el TDAH se asoció con una reducción de más del 50% en el riesgo de accidentes de transporte graves entre los hombres, pero no entre las mujeres. Más del 40 % de los accidentes de pacientes varones se habrían evitado si hubieran recibido tratamiento durante todo el período (Chang et al., 2014b).). Un estudio de cohorte nacional de EE. UU. de 2,3 millones de personas con TDAH examinó las visitas a la sala de emergencias por accidentes automovilísticos durante diez años. Los hombres con TDAH tenían un 38 % menos de riesgo de accidentes en los meses que recibían medicamentos para el TDAH en comparación con los meses que no los recibían, y las mujeres tenían un 42 % menos de riesgo en los meses que recibían medicamentos para el TDAH. Alrededor de una quinta parte de los accidentes se habrían evitado si hubieran estado tomando medicamentos durante el período del estudio (Chang et al., 2017).
168. Un estudio longitudinal que utilizó la base de datos de investigación de seguros de salud de Taiwán comparó a casi 18 000 adolescentes y adultos jóvenes con TDAH con más de 70 000 controles de la misma edad y sexo. El uso a corto plazo de medicamentos para el TDAH se asoció con una reducción del 30 % en las infecciones de

transmisión sexual, y el uso a largo plazo con una reducción del 40 %, aunque estas reducciones fueron solo entre los hombres (Chen et al., 2018a).

169. Un estudio de cohorte longitudinal a nivel nacional que utilizó los registros nacionales suecos encontró que entre más de 38,000 personas con TDAH, la medicación para el TDAH se asoció con una reducción de más del 40 % en el riesgo de depresión tres años después. El riesgo disminuyó con la duración del uso de medicamentos para el TDAH. La depresión fue un 20 % menos común cuando los pacientes recibieron medicamentos para el TDAH en comparación con los períodos en los que no los recibieron (Chang et al., 2016).
170. Un estudio sueco basado en la población de 38,000 personas con TDAH encontró una disminución del 20 % en los eventos relacionados con el suicidio entre los estimulantes recetados durante los períodos en los que estaban bajo tratamiento en comparación con los períodos en los que no lo estaban. No se encontró tal beneficio para los medicamentos no estimulantes (Chen et al., 2014).
171. Un estudio taiwanés identificó a 85 000 jóvenes con TDAH usando datos del Seguro Nacional de Salud para examinar si el uso de metilfenidato afectaba los intentos de suicidio. Después de ajustar las variables relevantes, encontró un 60 % menos de riesgo de suicidio en quienes usaron metilfenidato durante 3 meses a medio año, y una reducción del 70 % entre quienes usaron metilfenidato durante más de medio año (Liang et al., 2018b).
172. Un estudio que utilizó los registros nacionales suecos investigó la asociación entre la medicación estimulante recetada para el TDAH en 2006 y el abuso de sustancias durante 2009 entre las 38.753 personas nacidas entre 1960 y 1998 y diagnosticadas con TDAH. Después de controlar las variables relevantes, encontró una reducción superior al 30% en los indicadores de abuso de sustancias entre los estimulantes prescritos. Cuanto mayor sea la duración de la medicación, menor será la tasa de abuso de sustancias (Chang et al., 2014c). Un metanálisis de 14 estudios con más de 2300 participantes encontró que las personas con TDAH tenían aproximadamente la mitad de probabilidades de fumar cigarrillos cuando recibían tratamiento regular con medicamentos estimulantes (Schoenfelder et al., 2014).). Un metanálisis encontró que los estimulantes no aumentaron el riesgo de alcohol (11 estudios, más de 1300 participantes), nicotina (6 estudios, 884 participantes), cocaína (7 estudios, 950 participantes) o abuso o dependencia de cannabis (9 estudios, más de 1300 participantes). 1.100 participantes) (Humphreys et al., 2013).

173. Un estudio nacional de más de 7500 adolescentes taiwaneses con TDAH y más de 30 000 controles emparejados encontró que el uso a largo plazo de medicamentos para el TDAH se asoció con una disminución del 30 % en el embarazo adolescente (Hua et al., 2020).
174. Una cohorte poblacional a nivel nacional que utilizó la base de datos de investigación del seguro de salud nacional de Taiwán identificó a más de 68 000 niños y adolescentes con un diagnóstico de TDAH a los que se les recetó metilfenidato y los comparó con un número idéntico de controles pareados por edad, sexo y año del primer diagnóstico de TDAH. Después de controlar los posibles factores de confusión, las personas con TDAH a las que se les recetó metilfenidato tuvieron una tasa de mortalidad por todas las causas una quinta parte más baja que las personas con TDAH a las que no se les recetó metilfenidato. El uso tardío de metilfenidato, por otro lado, se asoció con una mortalidad ligeramente mayor (5%). El uso prolongado de metilfenidato se asoció con una tasa un sexto más baja de mortalidad por todas las causas. Los autores advierten, sin embargo, que “la información que falta en la base de datos impide la medición de otros posibles factores de confusión,Chen et al., 2020a).
175. Una cohorte nacional basada en la población que utilizó la base de datos de investigación de seguros de salud nacionales de Taiwán identificó a más de 90 000 personas menores de 18 años con un diagnóstico de TDAH y comparó el riesgo de lesiones por quemaduras entre los que no tomaron metilfenidato y los que tomaron metilfenidato durante menos de 90 días, y esto en metilfenidato durante más de 90 días. Los datos sugirieron que la mitad de la incidencia de lesiones por quemaduras podría haberse evitado tomando metilfenidato. En comparación con los pacientes que no tomaron metilfenidato, los que lo tomaron durante menos de 90 días tuvieron un riesgo 30 % menor de lesiones por quemaduras, y los que lo tomaron durante 90 días o más, una reducción del riesgo del 57 %, después de ajustar los factores de confusión (Chen et al. , 2020b).

Efectos de los medicamentos para el TDAH en el cerebro

176. Un metanálisis del tratamiento con metilfenidato para el TDAH encontró mejoras moderadas en la inhibición de la respuesta (25 estudios, 787 participantes) y la atención sostenida (29 estudios, 956 participantes), pero ningún efecto significativo en la memoria de trabajo (13 estudios, 559 participantes) (Tamminga et al. al., 2016).
177. Un metanálisis de 14 estudios de fMRI con 212 participantes informó que el tratamiento con medicamentos para el TDAH hizo que los cerebros de los jóvenes con TDAH funcionaran de una manera que se parecía más a los cerebros de las personas sin

TDAH en las áreas cerebrales involucradas en el control de la cognición, que es típicamente interrumpido en el TDAH (Rubia et al., 2014). El tratamiento con medicamentos para el TDAH no tuvo ningún efecto sobre la estructura cerebral en estudios de 4180 pacientes con TDAH en el grupo de trabajo ENIGMA-ADHD de 36 cohortes de todo el mundo (Hoogman et al., 2017 ; Hoogman et al., 2019).

Efectos adversos de los medicamentos para el TDAH

178. Un metanálisis encontró que los estimulantes redujeron moderadamente el tiempo total de sueño (7 estudios, 223 niños), retrasaron el inicio del sueño (7 estudios, 171 niños) y redujeron de leve a moderadamente la eficiencia del sueño (7 estudios, 155 niños) (Kidwell et al., 2015). Un metanálisis encontró que los niños y adolescentes que tomaban metilfenidato tenían un 50 % más de probabilidades de reportar dolor abdominal (46 estudios, más de 4600 jóvenes) y tres veces más probabilidades de experimentar disminuciones en el apetito (52 estudios, más de 4800 jóvenes) y peso (7 estudios, más de 850 jóvenes) (Holmskov et al., 2017). Una revisión general de metanálisis en red y metanálisis de ECA y estudios de cohortes examinó 78 eventos adversos en 19 categorías de 80 medicamentos psicotrópicos en niños y adolescentes con trastornos mentales, incluidos datos de nueve metanálisis en red, 39 metanálisis, 90 ECA individuales y ocho estudios de cohortes con un total de 337 686 niños y adolescentes incluidos (Solmi et al., 2020). Cinco medicamentos para el TDAH se asociaron con anorexia significativamente peor (atomoxetina, d-anfetamina, lisdexanfetamina, metilfenidato, modafinilo), cuatro con insomnio (d-anfetamina, lisdexanfetamina, metilfenidato, modafinilo), tres con pérdida de peso (atomoxetina, metilfenidato, modafinilo) , dos con dolor abdominal (metilfenidato, guanfacina), discontinuación por evento adverso (lisdexanfetamina, guanfacina), hipertensión (atomoxetina, lisdexanfetamina) y sedación (clonidina, guanfacina), y uno con prolongación del intervalo QT (guanfacina).

179. Un metanálisis de doce estudios con más de 3300 adultos encontró que los que tomaban atomoxetina tenían aproximadamente un 40 % más de probabilidades de interrumpir el tratamiento debido a eventos adversos que los que tomaban placebo (Cunill et al., 2013). Un metanálisis encontró que el metilfenidato tenía más del doble de probabilidades de inducir insomnio que la atomoxetina (10 estudios, más de 3000 jóvenes), pero aproximadamente la mitad de probabilidades de causar náuseas (8 estudios, más de 2750 jóvenes) y vómitos (97 estudios, más de 2500 jóvenes), y aproximadamente una sexta parte tiene más probabilidades de causar somnolencia (9 estudios, más de 2800 jóvenes) (Liu et al., 2017a). Un metanálisis de los estudios de tratamiento con metilfenidato informó un aumento del 55 % en los eventos adversos en comparación con el placebo, ninguno potencialmente mortal (11 estudios, más de 2100 jóvenes), pero un aumento de cinco veces en la anorexia (3 estudios, 613

jóvenes) y más de aumento de cuatro veces en el insomnio (4 estudios, 749 jóvenes) (Ching et al., 2019).

180. Los niños tratados con estimulantes pueden mostrar retrasos en las ganancias de altura esperadas de un promedio de dos centímetros durante uno o dos años. Estos a veces se atenúan con el tiempo y, a menudo, se revierten cuando se interrumpe el tratamiento (Faraone et al., 2008). Un estudio de registros médicos de los EE. UU. que comparó a 32 999 niños con TDAH tratados con estimulantes con 11 515 controles encontró disminuciones continuas en la estatura esperada durante un período de cuatro años. Sin embargo, un estudio de Alemania abordó específicamente si los estimulantes predijeron que los pacientes serían muy bajos (es decir, menores o iguales al tercer percentil de la población). Después de comparar 3806 niños no tratados con metilfenidato con 118 niños tratados, los resultados no indicaron que el metilfenidato aumentara la probabilidad de este resultado adverso (McCarthy et al., 2018).

181. Un estudio que utilizó registros nacionales daneses siguió a más de 700.000 personas durante un período promedio de casi una década. Observando a 8300 personas con TDAH, los usuarios de estimulantes tenían más del doble de la tasa de eventos cardiovasculares (principalmente hipertensión) que los no usuarios. Estos eventos fueron raros (Dalsgaard et al., 2014).

182. Un metanálisis de cinco estudios con más de 43 000 niños y adolescentes no encontró diferencias significativas en los eventos cardíacos adversos entre metilfenidato y atomoxetina, y un metanálisis de tres estudios con 775 adultos no encontró diferencias significativas en los eventos cardíacos adversos entre metilfenidato y placebo (Liang et al., 2018a).

183. Un metanálisis que abarcó a personas de todas las edades informó que el metilfenidato no se asoció con un mayor riesgo de muerte por todas las causas (3 estudios, más de 1,4 millones de personas), ataque cardíaco o accidente cerebrovascular (3 estudios, más de medio millón de personas) (Liu et al. al., 2019a).

184. Un estudio de cohorte de más de 1,8 millones de embarazos en los Estados Unidos y más de 2,5 millones de embarazos en los registros de salud de Dinamarca, Finlandia, Suecia, Noruega e Islandia informó que el uso de metilfenidato (pero no anfetaminas) por parte de mujeres embarazadas se asoció con una mayor riesgo de malformaciones cardíacas de 12,9 por mil lactantes a 16,5 por mil lactantes (Huybrechts et al., 2018). Un metanálisis de cuatro estudios de tres millones de mujeres también encontró que la

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

185. Un metanálisis que examinó la seguridad de la atomoxetina no encontró un aumento significativo en el riesgo de irritabilidad (3 estudios, más de 1100 niños) (Pozzi et al., 2018). Otros dos, uno que combina veinte estudios con más de 3000 participantes y otro que combina 37 estudios con más de 3800 participantes, no encontraron un aumento en el riesgo de interrupción del tratamiento por todas las causas en jóvenes (Catala-Lopez et al., 2017 ; Schwartz y Correll, 2014). Sin embargo, un metanálisis de doce estudios con más de 3300 adultos encontró una tasa 40 % mayor de interrupción del tratamiento por todas las causas, lo que llevó a la conclusión de que "la atomoxetina tiene un balance beneficio-riesgo deficiente para el tratamiento de adultos con TDAH" (Cunill et al. al., 2013).
186. El Sistema de Informes y Análisis de Datos Clínicos de Hong Kong, una base de datos de registros médicos electrónicos basada en la población, se utilizó para examinar a más de 25,000 personas que recibieron metilfenidato para el TDAH. Durante el período de 90 días previo al inicio del tratamiento, las personas con TDAH tenían más de seis veces más probabilidades de intentar suicidarse que después del tratamiento. Después del tratamiento continuo, el riesgo de intento de suicidio ya no fue elevado entre los pacientes con TDAH (Man et al., 2017).
187. Usando la misma base de datos de Hong Kong, el riesgo de psicosis no difirió entre los períodos en que los pacientes estaban en tratamiento con metilfenidato y fuera de él (Man et al., 2016).
188. Un estudio de registro sueco de más de 23 000 adolescentes y adultos jóvenes tratados con metilfenidato para el TDAH no encontró evidencia de una asociación entre la psicosis y el tratamiento con metilfenidato. Un año después del inicio del tratamiento con metilfenidato, la incidencia de eventos psicóticos fue un 36 % menor en aquellos con antecedentes de psicosis y un 18 % menor en aquellos sin antecedentes de psicosis en relación con el período inmediatamente anterior al inicio del tratamiento (Hollis et al. ., 2019).

Mal uso y desvío de medicamentos estimulantes

189. Una revisión sistemática de 109 estudios concluyó que el uso no médico de estimulantes recetados es un importante problema de salud pública, especialmente en estudiantes universitarios. La mayor parte del uso no médico se asocia con efectos

médicos nulos o menores, pero en algunas personas se producen resultados médicos adversos, incluida la muerte, en particular cuando se administran por vías no orales. La mejora del rendimiento académico y ocupacional fueron las motivaciones más comúnmente citadas para el uso no médico de estimulantes, pero hay poca evidencia de que el rendimiento académico mejore con el uso no médico en personas sin TDAH (Faraone et al., 2020).

190. El uso no médico de estimulantes recetados en personas sin TDAH se asocia con un nivel educativo más bajo. Un estudio prospectivo de EE. UU. siguió una muestra representativa a nivel nacional de más de 8,300 estudiantes de último año de secundaria de 18 a 35 años. Aquellos que usaron estimulantes recetados sin fines médicos tenían un 17 % menos de probabilidades de obtener una licenciatura que aquellos que no tenían ni médicos ni no médicos. uso (McCabe et al., 2017).
191. Un estudio retrospectivo comparó a 4,4 millones de personas que recibieron medicamentos para el TDAH con 6,1 millones de personas que recibieron medicamentos para el asma. Obtener recetas de múltiples prescriptores o surtir recetas en múltiples farmacias estuvo altamente correlacionado con el abuso, el uso indebido y el desvío. Estos comportamientos de “compra” fueron cuatro veces más frecuentes en el grupo de TDAH que en el grupo de asma. Los medicamentos estimulantes dispensados tenían más de ocho veces más probabilidades de participar en un comportamiento de compra que los no estimulantes dispensados, pero solo una de cada 250 personas con recetas estimulantes tuvo un comportamiento de compra (Cepeda et al., 2014).
192. Un estudio estadounidense de más de 440 000 encuestados encontró que el uso de drogas ilegales u otro uso no médico de medicamentos recetados precedió al uso no médico de medicamentos para el TDAH en más de tres de cada cuatro casos (Sweeney et al., 2013).
193. Un estudio examinó los datos de dispensación de la farmacia nacional sueca para las 56 922 personas que surtieron una receta de metilfenidato entre 2010 y 2011. 4304 de los usuarios de metilfenidato (7,6 %) abusaron del medicamento según lo medido por las recetas dispensadas. El uso excesivo fue 17 veces más frecuente para las edades de 46 a 65 años en comparación con las edades de 6 a 12 años. También fue el doble de frecuente entre aquellos con abuso previo de alcohol y drogas (Bjerkeli et al., 2018).

194. Grandes estudios de llamadas a centros de control de envenenamiento de EE. UU. relacionados con medicamentos para el TDAH encuentran que las exposiciones intencionales, incluida la sospecha de suicidio y el abuso y/o uso indebido de medicamentos, se asocian con la admisión a unidades de cuidados intensivos y, en raras ocasiones, con la muerte, especialmente cuando se esnifan o inyectan (Faraone et al. ., 2019a ; King et al., 2018).

¿Qué tratamientos sin medicamentos son seguros y efectivos para el TDAH?

Se han propuesto muchos tratamientos no médicos para el TDAH. La mayoría de los que se ofrecen en Internet no han sido probados o han demostrado no ser efectivos. En esta sección, distinguimos entre los efectos de un tratamiento para los síntomas del TDAH y otros beneficios que puede conferir. Debido a la forma en que estas terapias se implementan y se registran en la historia clínica, no es posible realizar estudios naturalistas a gran escala de los resultados a más largo plazo.

Terapias conductuales y cognitivo-conductuales

Los tratamientos conductuales para el TDAH son de naturaleza diversa y tienen un contenido y enfoque diferente según la edad del paciente. Para los niños en edad preescolar y primaria, los padres están capacitados para mejorar su método de disciplinar e interactuar con sus hijos. Para adolescentes y adultos, la terapia ayuda a los pacientes a mejorar sus habilidades organizativas. Para algunos pacientes, los maestros contribuyen a un programa destinado a mejorar el comportamiento del niño. Algunas de estas terapias se enfocan en mejorar los comportamientos sociales y desarrollar habilidades prácticas. En esta sección, sin embargo, nos centramos únicamente en la capacidad de dichos tratamientos para mejorar los síntomas del TDAH. Los lectores deben tener en cuenta que el hecho de que un tratamiento no mejore sustancialmente los síntomas del TDAH no significa que no sea útil para otros fines.

195. Un metanálisis encontró que la capacitación de los padres para niños en edad preescolar con TDAH se asoció con una reducción moderada de los síntomas del TDAH informados por los padres (15 estudios, pocos con controles activos, más de mil participantes) y problemas de conducta (14 estudios, pocos con controles activos , más de mil participantes), pero no hubo resultados significativos para los síntomas del TDAH evaluados de forma independiente (seis estudios, 403 participantes) y los problemas de conducta (seis estudios, 311 participantes). Las evaluaciones independientes informaron una pequeña reducción en la crianza negativa (10 estudios, 771 participantes) (Rimestad et al., 2019).

196. Un metanálisis de 19 estudios de terapia cognitiva conductual (TCC) para adultos con TDAH incluyó a 896 participantes. Encontró asociaciones con mejoras moderadas en los síntomas de TDAH autoinformados y el funcionamiento autoinformado. Pero cuando se limitó a los dos estudios con controles activos y evaluadores ciegos (N = 244 participantes), solo encontró pequeñas mejoras (Knouse et al., 2017). En otro metanálisis de 160 pacientes adultos con TDAH, la TCC produjo mejoras de grandes a moderadas en comparación con los controles en lista de espera. En tres estudios de 191 pacientes, la TCC produjo mejoras de pequeñas a moderadas en comparación con los controles activos (Young et al., 2020).
197. Un metanálisis de 32 estudios con más de dos mil participantes encontró que el entrenamiento cognitivo resultó en mejoras pequeñas a moderadas en el funcionamiento ejecutivo en niños en edad preescolar con TDAH (Scionti et al., 2019).
198. Un metanálisis exploró la efectividad de la terapia basada en la meditación. Encontró reducciones moderadas en los síntomas del TDAH en niños y adolescentes (6 ECA, 240 participantes) y adultos (6 ECA, 339 participantes), pero la mitad de los estudios no utilizaron controles activos. La eliminación de los estudios con controles en lista de espera hizo que los resultados no fueran significativos. Los autores concluyeron que "no hay suficiente evidencia metodológicamente sólida para respaldar la recomendación de terapias basadas en la meditación como una intervención dirigida a los síntomas centrales del TDAH o disfunciones neuropsicológicas relacionadas en niños/adolescentes o adultos con TDAH" (Zhang et al., 2018).
199. Un metanálisis encontró que el entrenamiento en habilidades sociales para jóvenes con TDAH no mejoró las habilidades sociales evaluadas por los maestros (11 estudios, más de 1200 jóvenes), el comportamiento general (8 estudios, más de 1000 jóvenes) o el rendimiento escolar y las calificaciones (5 estudios, más de 1200 jóvenes). más de 600 jóvenes) (Storebo et al., 2019).
200. Un metanálisis de diez estudios con 893 jóvenes informó que las intervenciones de habilidades organizacionales condujeron a reducciones moderadas en los síntomas de falta de atención informados por los padres (Bikic et al., 2017).

Entrenamiento cognitivo basado en computadora y Neurofeedback

201. Un metanálisis de cinco ensayos controlados aleatorios (ECA) con 263 participantes que exploraron la eficacia de la neuroretroalimentación encontró una pequeña

reducción en la falta de atención, pero ninguna reducción significativa en la hiperactividad-impulsividad o los síntomas generales del TDAH con calificaciones de evaluadores probablemente cegados (los investigadores que midieron los resultados no se sabe si los pacientes estaban recibiendo el tratamiento activo o control) (Micoulaud-Franchi et al., 2014). Un metanálisis más reciente de diez ECA con 256 participantes no encontró ningún efecto sobre los síntomas de falta de atención, pero sí una reducción de pequeña a mediana en los síntomas de hiperactividad-impulsividad (Van Doren et al., 2019).

202. El European ADHD Guidelines Group publicó metanálisis de entrenamiento cognitivo y neurofeedback para jóvenes. Los estudios de entrenamiento cognitivo probablemente ciegos con controles activos (6 estudios, 287 jóvenes) no informaron una reducción significativa en los síntomas del TDAH. Pero encontraron mejoras moderadas en la memoria de trabajo verbal (5 estudios, 263 jóvenes). No hubo efectos significativos en los resultados académicos en matemáticas y lectura (95 estudios, 290 jóvenes) (Cortese et al., 2015). Los estudios ciegos de neuroretroalimentación con controles activos/simulados (6 estudios, 251 participantes) no encontraron una reducción significativa en los síntomas del TDAH (Cortese et al., 2016a).

203. Un metanálisis encontró que el entrenamiento de la memoria de trabajo condujo a mejoras a corto plazo tanto en la memoria de trabajo verbal (21 estudios, más de 1300 participantes) como en la memoria de trabajo visuoespacial (18 estudios, más de 1000 participantes), sin “evidencia convincente de que incluso -los efectos de transferencia son duraderos.” Además, la mayoría de los estudios carecían de controles activos (Melby-Lervag y Hulme, 2013).

Suplementos, dieta y ejercicio

204. La suplementación con ácidos grasos omega-3 se asoció con mejoras de pequeñas a medianas en los síntomas del TDAH en tres metanálisis (diez estudios con 699 participantes, 16 estudios con 1408 participantes, 7 estudios con 534 participantes) (Bloch y Qawasmi, 2011 ; Chang et al., 2018 ; Hawkey y Nigg, 2014). Otro metanálisis, con 18 estudios y 1640 participantes, encontró pequeñas mejoras (Puri y Martins, 2014).

205. Un metanálisis no encontró evidencia de ningún efecto de los suplementos de ácidos grasos omega-3 en los síntomas de labilidad emocional calificados por los padres (5 estudios, 650 niños) o calificados por los maestros (3 estudios, 598 niños), o calificados por los padres (8 estudios). , 875 niños) o calificados por maestros (6 estudios, 805 niños) síntomas de oposición en niños con TDAH (Cooper et al., 2016).

206. Un metanálisis de cinco estudios cruzados doble ciego con 164 participantes encontró que restringir los colorantes alimentarios sintéticos de las dietas de los niños se asoció con una pequeña reducción de los síntomas del TDAH (Nigg et al., 2012).
207. Un metanálisis de diez estudios (300 niños) encontró que el ejercicio se asoció con una reducción moderada de los síntomas del TDAH, pero no tuvo un efecto significativo después de ajustar el sesgo de publicación (Vysniauske et al., 2020). Otro metanálisis no encontró ningún efecto significativo del ejercicio sobre la hiperactividad/impulsividad (4 estudios, 227 participantes) o los síntomas de falta de atención (6 estudios, 277 participantes), pero sí reducciones significativas en la ansiedad y la depresión (5 estudios, 164 participantes) (Zang, 2019).
208. Un estudio de población a nivel nacional que utilizó el Registro Sueco de Gemelos identificó a casi 18,000 gemelos que completaron un examen basado en la web de la relación entre la falta de atención y los subtipos de hiperactividad/impulsividad y los hábitos alimenticios. Los dos subtipos de TDAH exhibieron asociaciones muy similares. Ambos tenían asociaciones significativas con dietas poco saludables. Ambos tenían más probabilidades de comer alimentos con alto contenido de azúcar añadida y descuidar las frutas y verduras mientras comían más carne y grasas. Después de ajustar el grado de parentesco de los gemelos (ya sea monocigótico o dicigótico) y controlar el otro subtipo de TDAH, las asociaciones permanecieron estadísticamente significativas para la falta de atención, pero disminuyeron a niveles insignificantes o se volvieron estadísticamente no significativas para la hiperactividad/impulsividad. Incluso para personas con síntomas de falta de atención, las correlaciones ajustadas fueron pequeñas (nunca excedieron $r = 0,10$), y las asociaciones más fuertes fueron para los hábitos alimentarios poco saludables en general y el consumo de alimentos con alto contenido de azúcar agregada. Entre más de 700 pares de gemelos monocigóticos ("idénticos"), encontró asociaciones pequeñas pero sólidas entre los síntomas de falta de atención y los hábitos alimentarios poco saludables, y especialmente con el consumo de alimentos con alto contenido de azúcar añadido. Para los síntomas de hiperactividad/impulsividad, la asociación con hábitos alimenticios no saludables fue más débil, y la asociación con el consumo de alimentos con alto contenido de azúcares agregados se volvió estadísticamente insignificante (encontró asociaciones pequeñas pero sólidas entre los síntomas de falta de atención y los hábitos alimenticios poco saludables, y especialmente con el consumo de alimentos con alto contenido de azúcar agregada. Para los síntomas de hiperactividad/impulsividad, la asociación con hábitos alimenticios no saludables fue más débil, y la asociación con el consumo de alimentos con alto contenido de azúcares agregados se volvió estadísticamente insignificante (encontró asociaciones pequeñas pero sólidas entre los síntomas de falta de atención y los hábitos alimenticios poco saludables, y especialmente con el consumo de alimentos

con alto contenido de azúcar agregada. Para los síntomas de hiperactividad/impulsividad, la asociación con hábitos alimenticios no saludables fue más débil, y la asociación con el consumo de alimentos con alto contenido de azúcares agregados se volvió estadísticamente insignificante (Li et al., 2020).

Discusión

Este trabajo ha seleccionado declaraciones basadas en evidencia sobre el TDAH que pintan una imagen del trastorno que resumimos de la siguiente manera:

El TDAH es un trastorno crónico en el que los síntomas inapropiados del desarrollo de falta de atención y/o hiperactividad/impulsividad conducen a deficiencias en muchos aspectos de la vida. El trastorno, que comienza en la niñez o en la adolescencia temprana y es más común en niños que en niñas, afecta al 5,9 % de los jóvenes y al 2,8 % de los adultos en todo el mundo. Existen múltiples factores de riesgo genéticos y ambientales que se acumulan en varias combinaciones para causar el TDAH. Estos factores de riesgo conducen a cambios sutiles en múltiples redes cerebrales y en los procesos cognitivos, motivacionales y emocionales que controlan. Las personas diagnosticadas con TDAH tienen un riesgo elevado de fracaso escolar, comportamiento antisocial, otros problemas psiquiátricos, trastornos somáticos, abuso de drogas y alcohol, lesiones accidentales y muerte prematura, incluido el intento y el suicidio consumado. Como resultado, El TDAH le cuesta a la sociedad cientos de miles de millones de dólares cada año. Varios medicamentos son seguros y efectivos para tratar el TDAH y para prevenir muchos resultados adversos. Hay tratamientos sin medicamentos disponibles pero, en comparación con los medicamentos, son menos efectivos para reducir la falta de atención, la hiperactividad y la impulsividad.

A pesar de esta gran cantidad de evidencia, tenemos mucho más que aprender sobre el trastorno y sus diversas manifestaciones. Los estudios epidemiológicos nos han enseñado que el TDAH ocurre en todo el mundo, pero sabemos poco acerca de cómo la cultura afecta la expresión de los síntomas del TDAH o la respuesta al tratamiento. Debido a que la mayoría de las investigaciones sobre el TDAH se basan en muestras del Cáucaso y del este de Asia, debemos ser cautelosos al generalizar nuestras afirmaciones a otros grupos. Además, mucha más investigación se refiere a los hombres que a las mujeres. También necesitamos aprender más sobre el TDAH en los adultos mayores. La investigación futura sobre el TDAH debería examinar muestras más diversas de una gama más amplia de contextos culturales.

Hemos aprendido mucho sobre las causas del TDAH, pero apenas estamos comenzando a comprender cómo se combinan los genes y el entorno para causar el trastorno y afectar el cerebro para producir síntomas y deficiencias. Algunas de estas causas pueden compartirse con las comorbilidades somáticas del TDAH. Los ejemplos incluyen el estrés oxidativo, la inflamación y la resistencia a la insulina. El trabajo futuro debe centrarse en los mecanismos causales biológicos y psicológicos para encontrar puntos de intervención que mejoren la eficacia de los tratamientos médicos y no

médicos y, finalmente, prevengan la aparición del trastorno. Si bien los medicamentos que tratan el TDAH son altamente efectivos, necesitamos mejores métodos para prevenir el mal uso y el desvío de estos medicamentos, especialmente entre los adolescentes y adultos jóvenes (Faraone et al., 2020).

Muchas décadas de investigación han llevado a un método de diagnóstico de TDAH que es altamente válido como predictor de respuesta al tratamiento, antecedentes familiares de TDAH, muchas características clínicas, medidas de estructura y función cerebral y resultados adversos. Sin embargo, hay varias direcciones nuevas para el diagnóstico. Una es comprender mejor la naturaleza y las causas de los síntomas emocionales en el TDAH y si estos deben incorporarse a los criterios de diagnóstico (Faraone et al., 2019b). Otra es determinar si los casos leves o subumbrales de TDAH deben diagnosticarse y tratarse y cómo (Kirova et al., 2019). Es necesario seguir investigando las diferentes trayectorias del TDAH a lo largo del ciclo de vida.

Muchos investigadores están tratando de desarrollar pruebas computarizadas o biológicas utilizando información sobre el comportamiento del paciente, el cerebro y/o la composición genética. La esperanza es que dichas pruebas algún día diagnostiquen el trastorno, predigan un enfoque personalizado para el tratamiento o ayuden a los médicos en estas áreas. Otros están trabajando en métodos que utilizan la gran cantidad de datos disponibles de los registros médicos para predecir qué pacientes con TDAH tienen mayor riesgo de sufrir resultados adversos en el futuro. Ese trabajo puede algún día permitir que los sistemas de salud asignen recursos a los pacientes de mayor riesgo.

Aunque tenemos buenos tratamientos para el TDAH, incluso los mejores tratamientos son solo parcialmente efectivos. El futuro del tratamiento para el TDAH incluirá nuevos medicamentos actualmente en desarrollo y una base de evidencia más sólida para nuevos tratamientos sin medicamentos para tratar los síntomas del TDAH o las deficiencias asociadas, como la estimulación del nervio trigémino (McGough et al., 2019) y tratamientos basados en juegos. (Craven y Groom, 2015 ; Dosis et al., 2015). Y se necesitan más datos para mejorar los tratamientos no farmacológicos existentes y para probar la eficacia de las terapias tradicionales como la acupuntura, el yoga y las terapias ayurvédicas. Además, se sabe poco acerca de cómo los trastornos somáticos que ocurren simultáneamente con el TDAH interactúan con los tratamientos para el TDAH y cómo los síntomas del trastorno afectan los resultados somáticos. Necesitamos aprender más sobre cómo la duración del tratamiento afecta los resultados durante períodos de tiempo más prolongados.

También sabemos poco sobre el estigma y el TDAH. Las actitudes estigmatizantes hacia el TDAH son comunes y pueden desempeñar un papel en los resultados social y clínicamente importantes. Estas actitudes negativas afectan a los pacientes en todas las etapas de su vida. Tales actitudes se han documentado entre personas de todas las edades y en todos los grupos, incluidos familiares, compañeros, maestros, médicos e incluso personas con TDAH (Lebowitz, 2016).

A pesar de estos y otros vacíos en nuestro conocimiento sobre el TDAH, casi dos siglos y medio después de la primera descripción en un libro de texto de un síndrome similar al TDAH, las afirmaciones sobre el TDAH que hemos curado nos hacen confiar en que el diagnóstico contemporáneo del trastorno es un categoría válida y útil que se puede utilizar en todo el mundo para mejorar la vida de las muchas personas que padecen el trastorno y sus complicaciones.

Authors

Stephen V. Faraone, PhD1,2,3,* , Tobias Banaschewski, MD, PhD4,5,6, David Coghill, MD7, Yi Zheng, MD8,9,10,11,12,13, Joseph Biederman, MD14,15, Mark A. Bellgrove, PhD16,17, Jeffrey H. Newcorn, MD18,3, Martin Gignac, FRCPC19,20,21, Nouf M. Al Saud22, Iris Manor, MD23,24,25, Luis Augusto Rohde, MD, PhD26, Li Yang, MD, PhD27,28,12, Samuele Cortese, MD, PhD29,30,31,32,33, Doron Almagor, MD, FRCPC34,35,36, Mark A. Stein, PhD37,38, Turki H. Albatti, MD39, Haya F. Aljoudi, Psy.D40,41, Mohammed M.J. Alqahtani, PhD42,43, Philip Asherson, MRCPsych PD44, Lukoye Atwoli, MD, PhD45,46,47,48, Sven Bölte, PhD49,50, Jan K. Buitelaar, MD, PhD51, Cleo L. Crunelle, MD, PhD52,53, David Daley, PhD54,55, Søren Faraone et al. Page 38 *Neurosci Biobehav Rev.* Author manuscript; available in PMC 2021 September 01. Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Dalsgaard, MD, PhD56,57, Manfred Döpfner, PhD58,59, Stacey Espinet, PhD60 on behalf of CADDRA, Michael Fitzgerald, MD61, Barbara Franke, PhD62,63, Manfred Gerlach, PhD64, Jan Haavik, MD, PhD65,66, Catharina A. Hartman, PhD67,68,69,70, Cynthia M. Hartung, PhD71, Stephen P. Hinshaw, PhD72,73,74,75,76, Pieter J. Hoekstra, MD, PhD77, Chris Hollis, PhD, RCPsych78,79,80,81, Scott H. Kollins, PhD82,83, J.J. Sandra Kooij, MD, PhD84,85,86,87,88, Jonna Kuntsi, PhD89, Henrik Larsson, PhD90,91, Tingyu Li, MD92,93,94, Jing Liu, MD27,28,12,95,96, Eugene Merzon, MD97,98,99,100, Gregory Mattingly, MD101, Paulo Mattos, MD, PhD102,103,104, Suzanne McCarthy, PhD105, Amori Yee Mikami, PhD106, Brooke S.G. Molina, PhD107, Joel T. Nigg, PhD108, Diane Purper-Ouakil, MD, PhD109,110, Olayinka O. Omigbodun, MBBS, MPH, FMCPsych111,112, Guilherme V. Polanczyk, MD, PhD113, Yehuda Pollak, PhD114,115, Alison S. Poulton, MD116,117, Ravi Philip Rajkumar, MD118, Andrew Reding119, Andreas Reif, MD120,121, Katya Rubia, PhD122,2,123, Julia Rucklidge, PhD124, Marcel Romanos, PhD125,6,126, J. Antoni Ramos-Quiroga, MD, hD127,128,129,130,131,132,133, Arnt Schellekens, MD, PhD134,135, Anouk Scheres, PhD136, Renata Schoeman, MD, MBA, PhD137,138,139,140,141,142, Julie B. Schweitzer, PhD143, Henal Shah, MD144, Mary V. Solanto, Ph.D.145,146,147,148, Edmund Sonuga-Barke, PhD149,150, César Soutullo, MD, PhD151,123,3, Hans-Christoph Steinhausen, MD, MSc, PhD, DMSc152,153,154,155, James M. Swanson, PhD156, Anita Thapar, FRCPsych, PhD157, Gail Tripp, PhD158, Geurt van de Glind, PhD159, Wim van den Brink, MD, PhD160, Saskia Van der Oord, PhD161,162, Andre Venter, PhD163, Benedetto Vitiello, MD164,165, Susanne Walitza, MD, MSc166, Yufeng Wang, MD, PhD27,28,12 Affiliations 1Departments of Psychiatry and Neuroscience and Physiology, Psychiatry Research Division, SUNY Upstate Medical University, Syracuse, NY, USA 2World Federation of ADHD, Switzerland 3American Professional Society of ADHD and Related Disorders (APSARD), USA 4Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, Central Institute of Mental Health, Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg, Mannheim, Germany 5Child and Adolescent Psychiatrist's Representative, Zentrales-ADHS-Netz, Germany 6The German Association of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, Germany 7Departments of Paediatrics and Psychiatry, Faculty of Medicine, Dentistry and Health Sciences, niversity of Melbourne, Melbourne, Australia 8Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing, China 9The National Clinical Research Center for Mental Disorders, Beijing, China 10Beijing Key Laboratory of Mental Disorders, Beijing, China 11Beijing Institute for Brain Disorders, Beijing, China 12Asian Federation of ADHD, China 13Chinese Society of Child and Adolescent Psychiatry, China 14Clinical & Research Programs in Pediatric Psychopharmacology & Adult ADHD, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA 15Department of Psychiatry, Harvard Medical School, Boston, MA, USA 16Turner Institute for Brain and Mental Health and School of Psychological Sciences, Monash University, Clayton VIC, Australia 17President, Australian ADHD Professionals Association (AADPA), Australia 8Departments of Psychiatry and Pediatrics, Division of ADHD Faraone et al. Page 39 *Neurosci Biobehav Rev.* Author manuscript; available in PMC 2021 September 01. Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript and Learning Disorders, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA 19Department of Child and Adolescent Psychiatry, Montreal Children's Hospital, MUHC, Montreal, Canada 20Child and Adolescent Psychiatry Division, McGill University, Montreal, Canada 21Chair, Canadian ADHD Research Alliance (CADDRA), Canada 22Chairman, Board of Directors, Saudi ADHD Society, Saudi Arabia 23Associate professor and head of the ADHD clinic, Geha MHC, Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel 24Chair, Israeli Society of ADHD (ISA), Israel 25Co-chair,

Neurodevelopmental section in the European Psychiatric Association (EPA), France 26Department of Psychiatry, Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil 27Peking University Sixth Hospital/Institute of Mental Health, National Clinical Research Center for Mental Disorders (Peking University Sixth Hospital), Beijing, China 28NHC Key Laboratory of Mental Health (Peking University), Beijing, China 29Center for Innovation in Mental Health, School of Psychology, Faculty of Environmental and Life Sciences, University of Southampton, Southampton, UK 30Clinical and Experimental Sciences (CNS and Psychiatry), Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, UK 31Solent NHS Trust, Southampton, UK 32Hassenfeld Children's Hospital at NYU Langone, New York University Child Study Center, New York City, NY, USA 33Division of Psychiatry and Applied Psychology, School of Medicine, University of Nottingham, Nottingham, UK 34University of Toronto, Department of Psychiatry and SickKids Centre for Community Mental Health, Toronto, Canada 35Canadian ADHD Research Alliance (CADDRA), Canada 36The Possibilities Clinic, Toronto, On, Canada 37University of Washington, Seattle, WA, USA 38Seattle Children's Hospital, Seattle, WA, USA 39Consultant Child and Adolescent Psychiatrist, Member, Saudi ADHD Society Medical and Psychological Committee, Saudi Arabia 40Consultant Clinical Neuropsychologist, King Faisal Specialist Hospital & Research Center, Riyadh, Saudi Arabia 41Saudi ADHD Society Medical and Psychological Committee, Saudi Arabia 42Clinical Psychology, King Khalid University, Abha, Saudi Arabia 43Head of the National Research Committee, Saudi ADHD Society, Saudi Arabia 44Social Genetic & Developmental Psychiatry, Institute of Psychiatry, Psychology, and Neuroscience, King's College London, UK 45Department of Mental Health, Moi University School of Medicine, Eldoret, Kenya 46Brain and Mind Institute, and Department of Internal Medicine, Medical College East Africa, the Aga Khan University, Kenya 47African Association of Psychiatrists, Kenya 48African College of Psychopharmacology, Kenya 49Center of Neurodevelopmental Disorders (KIND), Centre for Psychiatry Research; Department of Women's and Children's Health, Karolinska Institutet & Stockholm Health Care Services, Region Stockholm, Sweden 50Curtin Autism Research Group, School of Occupational Therapy, Social Work and Speech Pathology, Curtin University, Perth, Western Australia 51Department of Cognitive Neuroscience, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud University Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands 52Vrije Universiteit Brussel (VUB), Universitair Ziekenhuis Brussel (UZ Brussel), Dept of Psychiatry, Brussel, Belgium 53International Collaboration on ADHD and Substance Abuse (ICASA), Nijmegen, The Netherlands 54Division of Psychiatry and Applied Faraone et al. Page 40 Neurosci Biobehav Rev. Author manuscript; available in PMC 2021 September 01. Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Psychology, School of Medicine University of Nottingham, Nottingham, UK 55NIHR MindTech Mental Health MedTech cooperative & Centre for ADHD and Neurodevelopmental Disorders Across the Lifespan (CANDAL), Institute of Mental Health, University of Nottingham, Nottingham, UK 56National Centre for gisterbased Research, Aarhus University, Aarhus, Denmark 57The Lundbeck Foundation Initiative for Integrative Psychiatric Research, iPSYCH, Aarhus, Denmark 58Department of Child and Adolescent Psychiatry, psychosomatics and Psychotherapy, School of Child and Adolescent Cognitive Behavior Therapy (AKiP), Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University Cologne, Cologne, Germany 59Psychologist's Representative, Zentrales-ADHS-Netz, Germany 60Canadian ADHD Resource Alliance (CADDRA), Canada 61Former Professor of Child Psychiatry, Trinity College, Dublin, Ireland 2Departments of Human Genetics and Psychiatry, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands 63Professional Board, ADHD Europe, Belgium 64Department of Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatics and Psychotherapy, University of Würzburg, Germany 65Department of Biomedicine, University of Bergen, Bergen, Norway 66Division of Psychiatry, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway 67University of Groningen, Groningen, The Netherlands 68University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands 69Interdisciplinary Center Psychopathology and Emotion regulation (ICPE), Groningen, The Netherlands 70ADHD across the Lifespan Network from European College of Neuropsychopharmacology(ECNP), The Netherlands 71Department of Psychology, University of Wyoming, Laramie, WY, USA 72University of California, Berkeley, CA, USA 73University of California, San Francisco, CA, USA 74American Psychological Association, USA 75Association for Psychological Science, USA 76Society for Research in Child Development, USA 77University of Groningen, University Medical Center Groningen, Department of Child and Adolescent Psychiatry, Groningen, Netherlands 78University of Nottingham, Nottingham, UK 79Nottinghamshire Healthcare NHS Foundation Trust, Nottingham, UK

80NIHR MindTech MedTech Co-operative, Nottingham, UK 81NIHR Nottingham Biomedical Research Centre, Nottingham, UK 82Duke University School of Medicine, Durham, NC, USA 83Duke Clinical Research Institute, Durham, NC, USA 84Associate Professor of Psychiatry, Amsterdam University Medical Center (VUMc), Amsterdam, The Netherlands 85Head of Dutch Expertise Center Adult ADHD, PsyQ, The Hague, The Netherlands 86European Network Adult ADHD, The Netherlands 87DIVA Foundation, The Netherlands 88Neurodevelopmental Disorders Across Lifespan Section of European Psychiatric Association, France 89Social, Genetic and Developmental Psychiatry Centre, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK 90School of Medical Sciences, Örebro University, Örebro, Sweden 91Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Solna, Sweden 92Growth, Development and Mental Health Center for Children and Adolescents, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China 93National Research Center for Clinical Medicine of Child Health and Disease, Chongqing, China 94The Faraone et al. Page 41 Neurosci Biobehav Rev. Author manuscript; available in PMC 2021 September 01. Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Subspecialty Group of Developmental and Behavioral Pediatrics, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, China 95The Chinese Society of Child and Adolescent Psychiatry, China 96The Asian Society for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, China 97Assistant Professor, Department of Family Medicine, Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel 98Head of the Department of Managed Care, Leumit Health Services, Tel Aviv, Israel 99Executive Board Member, Israeli Society of ADHD, Israel 100Chair of ADHD Section, Israeli National Diabetes Council, Israel 101Washington University, St. Louis, MO; Midwest Research Group, St Charles, MO, St. Louis, MO, USA 102Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil 103D'Or Institute for Research and Education, Rio de Janeiro, Brazil 104Brazilian Attention Deficit Association (ABDA), Brazil 105School of Pharmacy, University College Cork, Cork, Ireland 106University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada 107Departments of Psychiatry, Psychology, Pediatrics, Clinical & Translational Science, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA 108Center for ADHD Research, Department of Psychiatry, Oregon Health & Science University, Portland, OR, USA 109University of Montpellier, CHU Montpellier Saint Eloi, MPEA, Medical and Psychological Unit for Children and Adolescents (MPEA), Montpellier, France 110INSERM U 1018 CESP Developmental Psychiatry, France 111Centre for Child & Adolescent Mental Health, College of Medicine, University of Ibadan, Ibadan, Nigeria 112Department of Child & Adolescent Psychiatry, University College Hospital, Ibadan, Nigeria 113Faculdade de Medicina FMUSP, Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, SP, BR 114Seymour Fox School of Education, The Hebrew University of Jerusalem, Israel 115The Israeli Society of ADHD (ISA), Israel 116Brain Mind Centre Nepean, University of Sydney, Sydney, Australia 117Australian ADHD professionals

Association (AADPA), Australia 118Jawaharlal Institute of Postgraduate Medical

Education and Research, Pondicherry, India 119USA 120Department of Psychiatry,

Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, University Hospital Frankfurt,

Frankfurt am Main, Germany 121German Psychiatric Association, Germany

122Department of Child & Adolescent Psychiatry, Institute of Psychiatry, Psychology

& Neurosciences, King's College London, London, UK 123European Network for

Hyperkinetic Disorders (EUNETHYDIS), Germany 124School of Psychology, Speech

and Hearing, University of Canterbury, Christchurch, New Zealand 125Department of

Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatics and Psychotherapy, Center of

Mental Health, University Hospital Würzburg, Würzburg, Germany 126ZentralesADHS-Netz, Germany

127Department of Psychiatry, Hospital Universitari Vall

d'Hebron, Barcelona, Catalonia, Spain 128Group of Psychiatry, Mental Health and

Addictions, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Barcelona, Catalonia, Spain
129Biomedical Network Research Centre on Mental Health (CIBERSAM), Universitat
Autònoma de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain 130Department of Psychiatry
and Forensic Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Catalonia,
Spain 131Chair of Neurodevelopmental Disorders Across Lifespan Section of
European Psychiatric Association, France 132Board Member, International
Collaboration on ADHD and Substance Abuse (ICASA), The Netherlands 133Board
Faraone et al. Page 42
Neurosci Biobehav Rev. Author manuscript; available in PMC 2021 September 01.
Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript
member of DIVA Foundation, The Netherlands 134Radboud University Medical
Centre, Donders Institute for Brain, Cognition, and Behavior, Department of
Psychiatry, Nijmegen, The Netherlands 135International Collaboration on ADHD and
Substance Abuse (ICASA), Nijmegen, The Netherlands 136Behavioural Science
Institute, Radboud University, Nijmegen, The Netherlands 137Associate Professor
and head of the MBA in Healthcare Leadership, University of Stellenbosch Business
School, Cape Town, South Africa 138South African Special Interest Group for Adult
ADHD, South Africa 139The South African Society of Psychiatrists/Psychiatry
Management Group management guidelines for ADHD, South Africa 140World
Federation of Biological Psychiatry, Germany 141American Psychiatric Association,
USA 142Association for NeuroPsychoEconomics, USA 143Department of Psychiatry
and Behavioral Sciences and the MIND Institute, University of California, Davis,
Sacramento, CA, USA 144Topiwala National Medical College & BYL Nair Ch.
Hospital, Mumbai, India 145The Zucker School of Medicine at Hofstra-Northwell,
Northwell Health, Hemstead, NY, USA 146Professional Advisory Board, Children and
Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (CHADD), USA 147Professional
Advisory Board, American Professional Society of ADHD and Related Disorders
(APSARD), USA 148Professional Advisory Board, National Center for Children with
Learning Disabilities (NCLD), USA 149Department of Child and Adolescent
Psychiatry, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College
London, London, UK 150Department of Child & Adolescent Psychiatry, Aarhus
University, Aarhus, Denmark 151Louis A. Faillace MD, Department of Psychiatry and
Behavioral Sciences, University of Texas Health Science Center at Houston,

Houston, TX, USA 152University of Zurich, CH, Switzerland 153University of Basel, CH, Switzerland 154University of Southern Denmark, Odense, Denmark 155Centre of Child and Adolescent Mental Health, Copenhagen, Denmark 156Department of Pediatrics, University of California Irvine, Irvine, CA, USA 157Division of Psychological Medicine and Clinical Neurosciences, MRC Centre for Neuropsychiatric Genetics and Genomics, Cardiff University School of Medicine, Wales, UK 158Human Developmental Neurobiology Unit, Okinawa Institute of Science and Technology Graduate University, Okinawa, Japan 159Hogeschool van Utrecht/ University of Applied Sciences, Utrecht, The Netherlands 160Amsterdam University Medical Centers, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands 161Psychology and Educational Sciences, KU Leuven, Leuven, Belgium 162European ADHD Guidelines Group, Germany 163University of the Free State, Bloemfontein, South Africa 164University of Torino, Torino, Italy 165Johns Hopkins University School of Public Health, Baltimore, MD, USA 166Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, University Hospital of Psychiatry Zurich, University of Zurich, Zurich, Switzerland

Acknowledgments

Financial Disclosures

Faraone et al. Page 43

Neurosci Biobehav Rev. Author manuscript; available in PMC 2021 September 01.

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

S.V.F. In the past year, he received income, potential income, travel expenses continuing education support and/or

research support from, Akili Interactive Labs, Arbor, Genomind, Ironshore, Ondosis, Otsuka, Rhodes, Shire/

Takeda, Sunovion, Supernus, Tris, and Vallon. With his institution, he has US patent US20130217707 A1 for the

use of sodium-hydrogen exchange inhibitors in the treatment of ADHD. In previous years, he received support

from: Alcobra, CogCubed, Eli Lilly, Enzymotec, Janssen, KemPharm, Lundbeck/Takeda, McNeil,

Neurolifesciences, Neurovance, Novartis, Pfizer, and Vaya. He also receives royalties from books published by

Guilford Press: Straight Talk about Your Child's Mental Health; Oxford University Press: Schizophrenia: The

Facts; and Elsevier: ADHD: Non-Pharmacologic Interventions. He is also Program Director of

www.adhdinadults.com. He is supported by the European Union's Seventh Framework Programme for research,

technological development and demonstration under grant agreement no 602805, the European Union's Horizon

2020 research and innovation programme under grant agreements No 667302 & 728018 and NIMH grants

5R01MH101519 and U01 MH109536-01.

T.B. reports the following financial disclosures in the last 3 years: Advisory/consultant/speaker for ADHS digital,

Lundbeck, Medice, Neurim Pharmaceuticals, Oberberg GmbH, Shire/Takeda, Roche, and Infectopharm. Royalties

from Hogrefe, Kohlhammer, CIP Medien, Oxford University Press.

D.C reports the following financial disclosures over the last 5 years. Advisory Board: Shire/Takeda, Honoraria and

Travel Support: Shire/Takeda, Medice, Servier, Royalties: Oxford University Press.

Y.Z. reports receiving grant funding for research on prevention and control of major chronic non-communicable

diseases with Attention Deficit Hyperactivity Disorder in the Ministry of Science and Technology (No: 2016YFC1306100).

J.B. is currently receiving research support from the following sources: AACAP, Feinstein Institute for Medical

Research, Food & Drug Administration, Genentech, Headspace Inc., NIDA, Pfizer Pharmaceuticals, Roche TCRC

Inc., Sunovion Pharmaceuticals Inc., Takeda/Shire Pharmaceuticals Inc., Tris, and NIH. Dr. Biederman's program

has received departmental royalties from a copyrighted rating scale used for ADHD diagnoses, paid by Biomarin,

Bracket Global, Cogstate, Ingenix, Medavent Prophase, Shire, Sunovion, and Theravance; these royalties were paid

to the Department of Psychiatry at MGH. In 2020: Through MGH corporate licensing, Dr. Biederman has a US

Patent (#14/027,676) for a non-stimulant treatment for ADHD, a US Patent (#10,245,271 B2) on a treatment of

impaired cognitive flexibility, and a patent pending (#61/233,686) on a method to prevent stimulant abuse. He

receives honoraria from the MGH Psychiatry Academy for tuition-funded CME courses. In 2019, Dr. Biederman

was a consultant for Akili, Avekshan, Jazz Pharma, and Shire/Takeda. He received research support from Lundbeck

AS and Neurocentria Inc. Through MGH CTNI, he participated in a scientific advisory board for Supernus.

M.A.B. in the last five years has received travel support and speaker fees from Shire Pharmaceuticals. He was on

the Scientific Advisory Board of Tali Health, the developers of a cognitive training game for ADHD and other

neurodevelopmental disorders. MAB is supported by a Senior Research Fellowship from the National Health and

Medical Research Council (NHMRC) of Australia. He is President of the Australian ADHD Professionals Association (AADPA).

J.H.N reports the following financial disclosures in the past three years: is/has been an advisor and/or consultant for

Adlon Therapeutics, Akili Interactive, Arbor, Cingulate Therapeutics, Corium, Eisai, Enzymotec, Lundbeck, Medice, Myriad Neuroscience, NLS, OnDosis, Rhodes, Shire/Takeda, and Supernus. He was a DSMB member for

Pfizer and Sunovion, received research funds from Enzymotec, Otsuka, Shire and Supernus, and received speaker

fees from Shire/Takeda for disease-state presentations.

M.G. reports the following financial disclosures: Advisory Boards: Purdue, Takeda, and Janssen.

N.M.A. has no conflicts of interest or financial disclosures to report.

I.M. reports the following financial disclosures for the last 3 years: Consultant: Novartis Israel, Teva Israel, Medison Ltd. Advisory Board: Teva (2018). Honorariums: Amaoon, Takeda, and MHS virtual summit. She has also

received PI funding from Alcobra (S/P), Nuance Ltd.

L.A.R. reports the following financial disclosures: he has been a member of the speakers' bureau/advisory board

and/or acted as a consultant for Bial, Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Medice, Novartis, Pfizer and Shire in the last 3 years.

He receives authorship royalties from Oxford Press and ArtMed. The ADHD and Juvenile Bipolar Disorder

Outpatient Programs chaired by him received unrestricted educational and research support from the following

pharmaceutical companies in the last 3 years: Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Novartis, and Shire. He received travel

grants from Shire for attending the 2018 APA meetings. He also receives research support from Brazilian

government institutions: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação de

Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA),

and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Neurosci Biobehav Rev. Author manuscript; available in PMC 2021 September 01.

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

L.Y. reports the following financial disclosures: has been a member of the speakers' bureau and/or acted as a

consultant for Eli-Lilly and Janssen. Has also received grant funding from National Natural Science Foundation of

China (81671358, 81873803).

S.C. declares reimbursement for travel and accommodation expenses from the Association for Child and Adolescent Central Health (ACAMH) in relation to lectures delivered for ACAMH, Canadian AADHD Alliance

Resource (CADDRA), British Association of Psychopharmacology (BAP), and from Healthcare Convention for

educational activity on ADHD.

D.A. reports the following financial disclosures in the last 3 years: Advisory/consultant/speaker for Shire/Takeda,

Janssen and Elvium/Purdue

M.A.S. has received research support: Supernus, Akilli, Shire. Advisor: Genomind, Shire/Takeda, Cingulate, Eisai.

T.H.A. has no conflicts of interest or financial disclosures to report.

H.F.A. has no conflicts of interest or financial disclosures to report.

M.M.J.A. has no conflicts of interest or financial disclosures to report.

P.A. has received honoraria for consultancy to Shire/Takeda, Eli-Lilly and Novartis; educational/research awards

from Shire, Lilly, Novartis, Vifor Pharma, GW Pharma and QbTech; speaker at sponsored events for Shire, Lilly,

Flynn Pharma and Novartis. He has also received grant funding support from NIHR Biomedical Research Centre

(NIHR/MRC 14/23/17) and NIHR Senior Investigator award (NF-SI-0616–10040).

L.A. has received grant funding from the National Institutes of Health; Broad Institute of MIT and Harvard. Also

received funding from Tonix Pharmaceuticals for research on PTSD treatment.

S.B. reports the following financial disclosures in the last 3 years: Advisor/consultant/speaker for Medice and

Roche. Royalties from Hogrefe, Kohlhammer and UTB.

J.K.B. has been in the past 3 years a consultant to / member of advisory board of / and/or speaker for Takeda/Shire,

Roche, Medice, Angelini, Janssen, and Servier. He is not an employee of any of these companies, and not a stock

shareholder of any of these companies. He has no other financial or material support, including expert testimony,

patents, royalties.

C.L.C. has no conflicts of interest or financial disclosures to report.

D.D. reports grants, personal fees and non-financial support from Shire/Takeda. Personal fees and non-financial

support from Medice and Eli Lilly. Non-financial support from QbTech. And book royalties from Jessica Kingsley

from the self-help version of the New Forest Parenting Programme and fees from the provision of training and

supervision for the New Forest Parent Training Programme.

S.D. received research supported by grants from The Lundbeck Foundation (iPSYCH grant no R248–2017-2003),

National Institute of Health (R01, grant no ES026993), Novo Nordisk Foundation (grant no 22018), the European

Commission (Horizon 2020, grant no 667302), Tryg Foundation (109399), Helsefonden (grant no 19–8-0260) and

the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under grant agreement No 847879.

M.D. reports the following financial disclosures over the last 3 years: consulting income and research support from

Lilly, Medice, Shire, Takeda, and Vifor. He received income as head, supervisor, and lecturer of the School of Child

and Adolescent Cognitive Behaviour Therapy at the University Hospital Cologne and as consultant for Child

Behaviour Therapy at the National Association of Statutory Health Insurance Physicians (Kassenärztliche Bundesvereinigung). He also received royalties from treatment manuals, books and psychological tests published

by Beltz, Elsevier, Enke, Guilford, Hogrefe, Huber, Kohlhammer, Schattauer, Springer, Wiley.

S.E. has no conflicts of interest or financial disclosures to report.

M.F. has no conflicts of interest or financial disclosures to report.

B.F. has received educational speaking fees from Medice. She also received grant funding from the Netherlands

Organization for Scientific Research (NWO) Vici Innovation Program (personal grant 016–130–669 to B.F.),

European Community Horizon 2020 Programme (H2020/2014 – 2020) under grant agreement n° 667302 (CoCA).

M.G. is on the board of the WFADHD.

Faraone et al. Page 45

Neurosci Biobehav Rev. Author manuscript; available in PMC 2021 September 01.

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

J.H. reports the following financial disclosures in the last 3 years: he has received lecture honoraria from Shire, HB

Pharma, Takeda, Medice and Biocodex.

C.A.H. has no conflicts of interest or financial disclosures to report.

C.M.H. has received grant support from the Institutional Development Award (IDeA) from NIGMS.

S.P.H. has received book royalties from Oxford University Press and St. Martin's Press, as well as grant support

from N.I.H.

P.J.H. was member of an advisory board meeting of Takeda

C.H. reports lecture fees and honorarium in 2019 from the British Association of Psychopharmacology (BAP). He

has also received funding from the National Institute for Health Research (NIHR); UK Medical Research Council

(MRC).

S.H.K. reports the following financial disclosures: Akili Interactive (Research Support, Consulting Stock Options),

Behavioral Innovations Group (Equity), Bose Corporation (Research Support), Tris Pharma (Research Support),

Neos (Research Support), Sana Health (Research Support), OnDosis (Research Support), KemPharm (Research

Support). He has also received funding from the NIH, John Templeton Foundation.

J.J.S.K. receives research support from Parnassia Groep, the Netherlands.

J.K. has given talks at educational events sponsored by Medice; all funds are received by King's College London

and used for studies of ADHD.

H.L has served as a speaker for Evolan Pharma and Shire/Takeda and has received research grants from Shire/

Takeda; all outside the submitted work.

T.L. receives research support from the Joint medical research project of Chongqing Science and Technology

Bureau and Health Committee (Key project, Project No.: 2018zdxm012): Chinese research and promotion of

Manual for Primary Care Clinicians about the Diagnosis and Treatment of Children with Attention Deficit

Hyperactivity Disorder (4th Edition).J.L. has no conflicts of interest or financial disclosures to report.

J.L. is a speaker for Eli-Lilly, Janssen, Otsuka and Abbott. Has received some funding for autism research not

ADHD

E.M. reports the following financial disclosures in the last 3 years: Advisory/Lecture for: Teva Israel, Medison Ltd.

He also received grant support from the Israel Ministry of Health.

G.M has received grant funding from Akili, Alcobra, Alkermes, Allergan, Axsome, Boehringer, Genentech, Jansen,

Lundbeck, Medgenics, NLS Pharma, Otsuka, Reckitt Benckiser, Roche, Sage, Shire, Sunovion, Supernus, Takeda,

Taisho and Teva.

P.M. reports the following financial disclosures: Shire/Takeda speaker's honoraria, advisory board and travel

awards.

S.M. has no conflicts of interest or financial disclosures to report in the past three years.

A.Y.M. has received funding from the Institute of Education Sciences; Michael Smith Foundation for Health

Research; Social Sciences and Humanities Research Council of Canada.

B.S.G.M. has received grant funding from the National Institutes of Health.

J.T.N. has received grant funding support from the National Institute of Mental Health.

D.P.O. reports financial disclosures from Shire (advisory board /speaker fees 2016–2018), travel/accommodation/

honoraria from Medice, speaker fees from Otsuka and Janssen, travel/accommodation support from HAC Pharma,

scientific committee of a study by Mensia without personal fees.

O.O.O. has no conflicts of interest or financial disclosures to report.

G.V.P. reports the following financial disclosures: Advisor/consultant/speaker for Takeda and Medice, Aché, Novo

Nordisk, travel expense for attending AACAP2019 Meeting from Takeda, royalties from Editora Manole. He also

Faraone et al. Page 46

Neurosci Biobehav Rev. Author manuscript; available in PMC 2021 September 01.

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

received grant funding from São Paulo Research Foundation (FAPESP, grant 2016/22455–8) and National Council

for Scientific and Technological Development (CNPq, grant 310582/2017–2).

Y.P. has no conflicts of interest or financial disclosures to report.

A.S.P. has received personal fees and non-financial support from Shire/Takeda.

R.P.R. has no conflicts of interest or financial disclosures to report.

A.R. has no conflicts of interest or financial disclosures to report.

A.R. reports the following financial disclosures in the last 3 years: Advisor/consultant/speaker for Medice, Janssen,

SAGE, Servier and Shire/Takeda. He has also received grant support from the EC.

K.R. has received a grant from Takeda Pharmaceuticals.

J.R. has no conflicts of interest or financial disclosures to report.

M.R. has received grant funding from the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF) Grant

01EE1408.

J.A.R.Q. was on the speakers' bureau and/or acted as consultant for Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Novartis, Shire,

Takeda, Bial, Shionogui, Lundbeck, Almirall, Braingaze, Sincrolab, Medice and Rubió in the last 5 years. He also

received travel awards (air tickets + hotel) for taking part in psychiatric meetings from Janssen-Cilag, Rubió, Shire,

Takeda, Shionogui, Bial, Medice and Eli- Lilly. The Department of Psychiatry chaired by him received unrestricted

educational and research support from the following companies in the last 5 years: Eli-Lilly, Lundbeck, JanssenCilag, Actelion, Shire, Ferrer, Oryzon, Roche, Psious, and Rubió. He also received grant funding from the

Department of Health of the Government of Catalonia.

Arnt S. has been supported by a Veni Grant from the Dutch Science Organization (ZonMW).

Anouk S. has no conflicts of interest or financial disclosures to report.

R.S. reports the following financial disclosures for the past 3 years: Sponsorships from Janssen, Lundbeck, Cipla,

Dr Reddy and Takeda; Speaker fees from Servier, Sanofi/Zentiva, Janssen, Lundbeck, Lilly, Dr Reddy, Adcock,

Novartis and Takeda; Pharmaceutical board membership: Lundbeck, Adcock, Lilly and Mylan.

J.B.S. has no conflicts of interest to report and has received salary support the current year from 2R01 MH091068,

1R03 HD087091, R61 MH110043, R01 MH113855, UL1 TR0011860 and 1TL 1TR001861.

H.S. has no conflicts of interest or financial disclosures to report.

M.V.S. has received grant funding from the National Institute of Health.

E.S.B. reports the following financial disclosures over the last three years: MRC, ESRC, Wellcome Trust, The

Waterloo Foundation, University of Copenhagen, KU Leuven, Shire/Takeda, Neurtech Solutions, QBTech.

C.S. in 2019–2020 reports the following financial disclosures: Lundbeck (Clinical Trial, Departmental Funds),

NeuroTech Solutions, Medice (Advisory Board), Rubio (Speaker), Editorial Medica Panamericana (Book Royalties).

H.C.S. has no conflicts of interest or financial disclosures to report.

J.M.S reports the following financial disclosures: Advisory Board for Medice; travel support from Medice and

Shire/Takeda

A.T. had research funded by Wellcome Trust, MRC, ESRC and Waterloo Foundation.

G.T. has no conflicts of interest or financial disclosures to report.

G.vd.G. has no conflicts of interest or financial disclosures to report.

W.v.B financial disclosures for the last 3 years include: Consultant: Novartis, Indivior, Takeda, Opiant, D&A Pharma; Speaker's Fees: Angelini, Recordati.

Faraone et al. Page 47

Neurosci Biobehav Rev. Author manuscript; available in PMC 2021 September 01.

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

S.V.O has no conflicts of interest or financial disclosures to report.

A.V. has no conflicts of interest or financial disclosures to report.

B.V. has been a consultant for Medice, Lundbeck, Angelini, and Alkermes Pharmaceuticals, and for law firms

Goodwin & Procter and Haynes & Boone. He holds no stocks of pharmaceutical companies.

S.W. has received in the last 5 years royalties from Thieme Hogrefe, Kohlhammer, Springer, Beltz. Received

lecture honoraria from Opopharma in the last 5 years. Her work was supported in the last 5 years by the Swiss

National Science Foundation (SNF), diff. EU FP7s, HSM Hochspezialisierte Medizin of the Kanton Zurich, Switzerland, Bfarm Germany, ZInEP, Hartmann Müller Stiftung, Olga Mayenfisch, Gertrud Thalmann Fonds.

Outside professional activities and interests are declared under the link of the University of Zurich www.uzh.ch/

prof/ssl-dir/interessenbindungen/client/web.

Y.W. receives research support from Sanming Project of Medicine in Shenzhen "The ADHD research group from

Peking University Sixth hospital"(SZSM201612036), the Major State Basic Research Development Program of

China (973Program, 2014CB846100).

REFERENCES

- Adeyemo BO, Biederman J, Zafonte R, Kagan E, Spencer TJ, Uchida M, Kenworthy T, Spencer AE, Faraone SV, 2014. Mild Traumatic Brain Injury and ADHD: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *J Atten Disord* 18, 576–584. [PubMed: 25047040]
- Akmatov MK, Ermakova T, Batzing J, 2019. Psychiatric and Nonpsychiatric Comorbidities Among Children With ADHD: An Exploratory Analysis of Nationwide Claims Data in Germany. *J Atten Disord*, 1087054719865779.
- Alliance CAR, 2011. Canadian ADHD Practice Guidelines, 3rd ed., 3rd ed.
- American Psychiatric Association, 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.), 5th ed. American Psychiatric Publishing, Arlington, VA.
- Andersen CH, Thomsen PH, Nohr EA, Lemcke S, 2018. Maternal body mass index before pregnancy as a risk factor for ADHD and autism in children. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 27, 139–148. [PubMed: 28712019]
- Anttila V, Bulik-Sullivan B, Finucane HK, Walters RK, Bras J, Duncan L, Escott-Price V, Falcone GJ, Gormley P, Malik R, Patsopoulos NA, Ripke S, Wei Z, Yu D, Lee PH, Turley P, Grenier-Boley B, Chouraki V, Kamatani Y, Berr C, Letteneur L, Hannequin D, Amouyel P, Boland A, Deleuze J-F, Duron E, Vardarajan BN, Reitz C, Goate AM, Huentelman MJ, Kamboh MI, Larson EB, Rogaeva E, St George-Hyslop P, Hakonarson H, Kukull WA, Farrer LA, Barnes LL, Beach TG, Demirci FY, Head E, Huette CM, Jicha GA, Kauwe JSK, Kaye JA, Leverenz JB, Levey AI, Lieberman AP, Pankratz VS, Poon WW, Quinn JF, Saykin AJ, Schneider LS, Smith AG, Sonnen JA, Stern RA, Van Deerlin VM, Van Eldik LJ, Harold D, Russo G, Rubinsztein DC, Bayer A, Tsolaki M, Proitsi P, Fox NC, Hampel H, Owen MJ, Mead S, Passmore P, Morgan K, Nöthen MM, Schott JM, Rossor M, Lupton MK, Hoffmann P, Kornhuber J, Lawlor B, McQuillin A, Al-Chalabi A, Bis JC, Ruiz A, Boada M, Seshadri S, Beiser A, Rice K, van der Lee SJ, De Jager PL, Geschwind DH, Riemenschneider M, Riedel-Heller S, Rotter JI, Ransmayr G, Hyman BT, Cruchaga C, Alegret M, Winsvold B, Palta P, Farh K-H, Cuenca-Leon E, Furlotte N, Kurth T, Ligthart L, Terwindt GM, Freilinger T, Ran C, Gordon SD, Borck G, Adams HHH, Lehtimäki T, Wedenoja J, Buring JE, Schürks M, Hrafnsdottir M, Hottenga J-J, Penninx B, Artto V, Kaunisto M, Vepsäläinen S, Martin NG, Montgomery GW, Kurki MI, Hämäläinen E, Huang H, Huang J, Sandor C, Webber C, MullerMyhsok B, Schreiber S, Salomaa V, Loehrer E, Göbel H, Macaya A, Pozo-Rosich P, Hansen T, Werge T, Kaprio J, Metspalu A, Kubisch C, Ferrari MD, Belin AC, van den Maagdenberg AMJM, Zwart J-A, Boomsma D, Eriksson N, Olesen J, Chasman DI, Nyholt DR, Anney R, Avbersek A,

Baum L, Berkovic S, Bradfield J, Buono R, Catarino CB, Cossette P, De Jonghe P, Depondt C, Dlugos D, Ferraro TN, French J, Hjalgrim H, Jamnadas-Khoda J, Kälviäinen R, Kunz WS, Lerche H, Leu C, Lindhout D, Lo W, Lowenstein D, McCormack M, Møller RS, Molloy A, Ng P-W, Oliver K, Privitera M, Radtke R, Ruppert A-K, Sander T, Schachter S, Schankin C, Scheffer I, Schoch S, Sisodiya SM, Smith P, Sperling M, Striano P, Surges R, Thomas GN, Visscher F, Whelan CD, Zara F, Heinzen EL, Marson A, Becker F, Stroink H, Zimprich F, Gasser T, Gibbs R, Heutink P, Martinez M, Morris HR, Sharma M, Ryten M, Mok KY, Pulit S, Bevan S, Holliday E, Attia J, Battey T, Faraone et al. Page 48

Neurosci Biobehav Rev. Author manuscript; available in PMC 2021 September 01.

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

Boncoraglio G, Thijs V, Chen W-M, Mitchell B, Rothwell P, Sharma P, Sudlow C, Vicente A, Markus H, Kourkoulis C, Pera J, Raffeld M, Silliman S, Boraska Perica V, Thornton LM, Huckins LM, William Rayner N, Lewis CM, Gratacos M, Rybakowski F, Keski-Rahkonen A, Raevuori A, Hudson JI, Reichborn-Kjennerud T, Monteleone P, Karwautz A, Mannik K, Baker JH, O'Toole JK, Trace SE, Davis OSP, Helder SG, Ehrlich S, Herpertz-Dahlmann B, Danner UN, van Elburg AA, Clementi M, Forzan M, Docampo E, Lissowska J, Hauser J, Tortorella A, Maj M, Gonidakis F, Tziouvas K, Papezova H, Yilmaz Z, Wagner G, Cohen-Woods S, Herms S, Julià A, Rabionet R, Dick DM, Ripatti S, Andreassen OA, Espeseth T, Lundervold AJ, Steen VM, Pinto D, Scherer SW, Aschauer H, Schosser A, Alfredsson L, Padyukov L, Halmi KA, Mitchell J, Strober M, Bergen AW, Kaye W, Szatkiewicz JP, Cormand B, Ramos-Quiroga JA, Sánchez-Mora C, Ribasés M, Casas M, Hervas A, Arranz MJ, Haavik J, Zayats T, Johansson S, Williams N, Elia J, Dempfle A, Rothenberger A, Kuntsi J, Oades RD, Banaschewski T, Franke B, Buitelaar JK, Arias Vasquez A, Doyle AE, Reif A, Lesch K-P, Freitag C, Rivero O, Palmason H, Romanos M, Langley K, Rietschel M, Witt SH, Dalsgaard S, Børglum AD, Waldman I, Wilmot B, Molly N, Bau CHD, Crosbie J, Schachar R, Loo SK, McGough JJ, Grevet EH, Medland SE, Robinson E, Weiss LA, Bacchelli E, Bailey A, Bal V, Battaglia A, Betancur C, Bolton P, Cantor R, Celestino-Soper P, Dawson G, De Rubeis S, Duque F, Green A, Klauck SM, Leboyer M, Levitt P, Maestrini E, Mane S, De-Luca DM -, Parr J, Regan R, Reichenberg A, Sandin S, Vorstman J, Wassink T, Wijsman E, Cook E, Santangelo S, Delorme R, Rogé B, Magalhaes T, Arking D, Schulze TG, Thompson RC, Strohmaier J, Matthews K, Melle I, Morris D, Blackwood D, McIntosh A, Bergen SE, Schalling M, Jamain S, Maaser A, Fischer SB, Reinbold CS, Fullerton JM, Grigoriu-Serbanescu M, Guzman-Parra J, Mayoral F, Schofield PR, Cichon S, Mühleisen TW, Degenhardt F, Schumacher J, Bauer M, Mitchell PB, Gershon ES, Rice J, Potash JB, Zandi PP, Craddock N, Ferrier IN, Alda M, Rouleau

GA, Turecki G, Ophoff R, Pato C, Anjorin A, Stahl E, Leber M, Czerski PM, Edenberg HJ, Cruceanu C, Jones IR, Posthuma D, Andlauer TFM, Forstner AJ, Streit F, Baune BT, Air T, Sinnamon G, Wray NR, MacIntyre DJ, Porteous D, Homuth G, Rivera M, Grove J, Middeldorp CM, Hickie I, Pergadia M, Mehta D, Smit JH, Jansen R, de Geus E, Dunn E, Li QS, Nauck M, Schoevers RA, Beekman AT, Knowles JA, Viktorin A, Arnold P, Barr CL, Bedoya-Berrio G, Bienvenu OJ, Brentani H, Burton C, Camarena B, Cappi C, Cath D, Cavallini M, Cusi D, Darrow S, Denys D, Derks EM, Dietrich A, Fernandez T, Figeo M, Freimer N, Gerber G, Grados M, Greenberg E, Hanna GL, Hartmann A, Hirschtritt ME, Hoekstra PJ, Huang A, Huyser C, Illmann C, Jenike M, Kuperman S, Leventhal B, Lochner C, Lyon GJ, Macciardi F, Madruga-Garrido M, Malaty IA, Maras A, McGrath L, Miguel EC, Mir P, Nestadt G, Nicolini H, Okun MS, Pakstis A, Paschou P, Piacentini J, Pittenger C, Plessen K, Ramensky V, Ramos EM, Reus V, Richter MA, Riddle MA, Robertson MM, Roessner V, Rosário M, Samuels JF, Sandor P, Stein DJ, Tsetsos F, Van Nieuwerburgh F, Weatherall S, Wendland JR, Wolanczyk T, Worbe Y, Zai G, Goes FS, McLaughlin N, Nestadt PS, Grabe H-J, Depienne C, Konkashbaev A, Lanzagorta N, Valencia-Duarte A, Bramer E, Buccola N, Cahn W, Cairns M, Chong SA, Cohen D, Crespo-Facorro B, Crowley J, Davidson M, DeLisi L, Dinan T, Donohoe G, Drapeau E, Duan J, Haan L, Hougaard D, Karachanak-Yankova S, Khrunin A, Klovins J, Kučinskas V, Lee Chee Keong J, Limborska S, Loughland C, Lönnqvist J, Maher B, Mattheisen M, McDonald C, Murphy KC, Murray R, Nenadic I, van Os J, Pantelis C, Pato M, Petryshen T, Quested D, Roussos P, Sanders AR, Schall U, Schwab SG, Sim K, So H-C, Stögmann E, Subramaniam M, Toncheva D, Waddington J, Walters J, Weiser M, Cheng W, Cloninger R, Curtis D, Gejman PV, Henskens F, Mattingsdal M, Oh S-Y, Scott R, Webb B, Breen G, Churchhouse C, Bulik CM, Daly M, Dichgans M, Faraone SV, Guerreiro R, Holmans P, Kendler KS, Koeleman B, Mathews CA, Price A, Scharf J, Sklar P, Williams J, Wood NW, Cotsapas C, Palotie A, Smoller JW, Sullivan P, Rosand J, Corvin A, Neale BM, 2018. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science* 360, eaap8757. [PubMed: 29930110]

Arns M, Conners CK, Kraemer HC, 2013. A decade of EEG Theta/Beta Ratio Research in ADHD: a meta-analysis. *J Atten Disord* 17, 374–383. [PubMed: 23086616]

Arruda MA, Arruda R, Guidetti V, Bigal ME, 2020. ADHD Is Comorbid to Migraine in Childhood: A Population-Based Study. *J Atten Disord* 24, 990–1001. [PubMed: 28587507]

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

Banaschewski T, B.M., Bea M, Döpfner M, Gelb M, Grosse KP, Hohmann S, Huss M, Millenet M, Philipsen A, Retz W, Rösler M, Skrodzki K, Spitzczok von Brisinski I, Stollhoff K, Wilken B,

2018. Leitlinien-Detailansicht ADHS bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. AWMD online
Faraone et al. Page 49

Neurosci Biobehav Rev. Author manuscript; available in PMC 2021 September 01.
Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

Barkley RA, 2002. International consensus statement on ADHD. 1 2002. Clin Child Fam Psychol Rev
5, 89–111. [PubMed: 12093014]

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

Beheshti A, Chavanon ML, Christiansen H, 2020. Emotion dysregulation in adults with attention
deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. BMC Psychiatry 20, 120. [PubMed: 32164655]

Benedict FT, Vivier PM, Gjelsvik A, 2015. Mental health and bullying in the United States among
children aged 6 to 17 years. J Interpers Violence 30, 782–795. [PubMed: 24920001]

Bernardi S, Faraone SV, Cortese S, Kerridge BT, Pallanti S, Wang S, Blanco C, 2012. The lifetime
impact of attention deficit hyperactivity disorder: results from the National Epidemiologic Survey
on Alcohol and Related Conditions (NESARC). Psychol Med 42, 875–887. [PubMed: 21846424]

Bertelsen EN, Larsen JT, Petersen L, Christensen J, Dalsgaard S, 2016. Childhood Epilepsy, Febrile
Seizures, and Subsequent Risk of ADHD. Pediatrics 138, e20154654. [PubMed: 27412639]

Bikic A, Reichow B, McCauley SA, Ibrahim K, Sukhodolsky DG, 2017. Meta-analysis of
organizational skills interventions for children and adolescents with Attention-Deficit/
Hyperactivity Disorder. Clin Psychol Rev 52, 108–123. [PubMed: 28088557]

Bjerkeli PJ, Vicente RP, Mulinari S, Johnell K, Merlo J, 2018. Overuse of methylphenidate: an analysis
of Swedish pharmacy dispensing data. Clin Epidemiol 10, 1657–1665. [PubMed: 30519114]

Bjorkenstam E, Bjorkenstam C, Jablonska B, Kosidou K, 2018. Cumulative exposure to childhood
adversity, and treated attention deficit/hyperactivity disorder: a cohort study of 543 650
adolescents and young adults in Sweden. Psychol Med 48, 498–507. [PubMed: 28738913]

Bloch MH, Qawasmi A, 2011. Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with
attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. J
Am Acad Child Adolesc Psychiatry 50, 991–1000. [PubMed: 21961774]

Boedhoe PSW, van Rooij D, Hoogman M, Twisk JWR, Schmaal L, Abe Y, Alonso P, Ameis SH,
Anikin A, Anticevic A, Arango C, Arnold PD, Asherson P, Assogna F, Auzias G, Banaschewski T,
Baranov A, Batistuzzo MC, Baumeister S, Baur-Streubel R, Behrmann M, Bellgrove MA,
Benedetti F, Beucke JC, Biederman J, Bollettini I, Bose A, Bralten J, Bramati IE, Brandeis D,

Brem S, Brennan BP, Busatto GF, Calderoni S, Calvo A, Calvo R, Castellanos FX, Cercignani M, Chaim-Avancini TM, Chantiluke KC, Cheng Y, Cho KIK, Christakou A, Coghill D, Conzelmann A, Cubillo AI, Dale AM, Dallspezia S, Daly E, Denys D, Deruelle C, Di Martino A, Dinstein I, Doyle AE, Durston S, Earl EA, Ecker C, Ehrlich S, Ely BA, Epstein JN, Ethofer T, Fair DA, Fallgatter AJ, Faraone SV, Fedor J, Feng X, Feusner JD, Fitzgerald J, Fitzgerald KD, Fouché JP, Freitag CM, Fridgeirsson EA, Frodl T, Gabel MC, Gallagher L, Gogberashvili T, Gori I, Gruner P, Gürsel DA, Haar S, Haavik J, Hall GB, Harrison NA, Hartman CA, Heslenfeld DJ, Hirano Y, Hoekstra PJ, Hoexter MQ, Hohmann S, Høvik MF, Hu H, Huyser C, Jahanshad N, Jalbrzikowski M, James A, Janssen J, Jaspers-Fayer F, Jernigan TL, Kapilushniy D, Kardatzki B, Karkashadze G, Kathmann N, Kaufmann C, Kelly C, Khadka S, King JA, Koch K, Kohls G, Konrad K, Kuno M, Kuntsi J, Kvale G, Kwon JS, Lázaro L, Lera-Miguel S, Lesch KP, Hoekstra L, Liu Y, Lochner C, Louza MR, Luna B, Lundervold AJ, Malpas CB, Marques P, Marsh R, Martínez-Zalacaín I, Mataix-Cols D, Mattos P, McCarthy H, McGrath J, Mehta MA, Menchón JM, Mennes M, Martinho MM, Moreira PS, Morer A, Morgado P, Muratori F, Murphy CM, Murphy DGM, Nakagawa A, Nakamae T, Nakao T, Namazova-Baranova L, Narayanaswamy JC, Nicolau R, Nigg JT, Novotny SE, Nurmi EL, Weiss EO, O’Gorman Tuura RL, O’Hearn K, O’Neill J, Oosterlaan J, Oranje B, Paloyelis Y, Parellada M, Pauli P, Perriello C, Piacentini J, Piras F, Piras F, Plessen KJ, Puig O, Ramos-Quiroga JA, Reddy YCJ, Reif A, Reneman L, Retico A, Rosa PGP, Rubia K, Rus OG, Sakai Y, Schranke A, Schwarz L, Schweren LJS, Seitz J, Shaw P, Shook D, Silk TJ, Simpson HB, Skokauskas N, Soliva Vila JC, Solovieva A, Soreni N, Soriano-Mas C, Spalletta G, Stern ER, Stevens MC, Stewart SE, Sudre G, Szeszko PR, Tamm L, Taylor MJ, Tolin DF, Tosetti M, TovarMoll F, Tsuchiyagaito A, van Erp TGM, van Wingen GA, Vance A, Venkatasubramanian G, Vilarroya O, Vives-Gilabert Y, von Polier GG, Walitza S, Wallace GL, Wang Z, Wolfers T, Yoncheva YN, Yun JY, Zanetti MV, Zhou F, Ziegler GC, Zierhut KC, Zwiers MP, Thompson PM, Stein DJ, Buitelaar J, Franke B, van den Heuvel OA, 2020. Subcortical Brain Volume, Regional Cortical Thickness, and Cortical Surface Area Across Disorders: Findings From the ENIGMA Faraone et al. Page 50

Neurosci Biobehav Rev. Author manuscript; available in PMC 2021 September 01.

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

ADHD, ASD, and OCD Working Groups (Online Ahead of Print). *Am J Psychiatry* 177, 834–843.

[PubMed: 32539527]

Bolea-Alamanac B, Nutt DJ, Adamou M, Asherson P, Bazire S, Coghill D, Heal D, Muller U, Nash J, Santosh P, Sayal K, Sonuga-Barke E, Young SJ, British Association for P, 2014. Evidence-based

guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 28, 179–203. [PubMed: 24526134]

Bonvicini C, Cortese S, Maj C, Baune BT, Faraone SV, Scassellati C, 2020. DRD4 48 bp multiallelic variants as age-population-specific biomarkers in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Transl Psychiatry* 10, 70. [PubMed: 32075956]

Bonvicini C, Faraone SV, Scassellati C, 2016. Attention-deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and meta-analysis of genetic, pharmacogenetic and biochemical studies. *Mol Psychiatry* 21, 1643. [PubMed: 27502472]

Bouchard MF, Bellinger DC, Wright RO, Weisskopf MG, 2010. Attention-deficit/hyperactivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides. *Pediatrics* 125, e1270–1277. [PubMed: 20478945]

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

Braun JM, Kahn RS, Froehlich T, Auinger P, Lanphear BP, 2006. Exposures to environmental toxicants and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. children. *Environ Health Perspect* 114, 1904–1909. [PubMed: 17185283]

Breslau J, Miller E, Joanie Chung WJ, Schweitzer JB, 2011. Childhood and adolescent onset psychiatric disorders, substance use, and failure to graduate high school on time. *J Psychiatr Res* 45, 295–301. [PubMed: 20638079]

Bridgett DJ, Walker ME, 2006. Intellectual functioning in adults with ADHD: a meta-analytic examination of full scale IQ differences between adults with and without ADHD. *Psychol Assess* 18, 1–14. [PubMed: 16594807]

Brikell I, Ghirardi L, D’Onofrio BM, Dunn DW, Almqvist C, Dalgaard S, Kuja-Halkola R, Larsson H, 2018. Familial Liability to Epilepsy and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Cohort Study. *Biol Psychiatry* 83, 173–180. [PubMed: 28950988]

Brikell I, Larsson H, Lu Y, Pettersson E, Chen Q, Kuja-Halkola R, Karlsson R, Lahey BB, Lichtenstein P, Martin J, 2020. The contribution of common genetic risk variants for ADHD to a general factor of childhood psychopathology. *Mol Psychiatry* 25, 1809–1821. [PubMed: 29934545]

Bruxel EM, Moreira-Maia CR, Akutagava-Martins GC, Quinn TP, Klein M, B., F., Ribasés M, Rovira P, Sánchez-Mora C, Kappel DB, Mota NR, Grevet EH, Bau CHD, Arcos-Burgos M, Rohde LA, Hutz MH, 2020. Meta-analysis and systematic review of ADGRL3 (LPHN3) polymorphisms in ADHD susceptibility [Online ahead of print]. *Molecular Psychiatry*.

Butwicka A, Lichtenstein P, Landen M, Nordenvall AS, Nordenstrom A, Nordenskjold A, Frisen L, 2015. Hypospadias and increased risk for neurodevelopmental disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 56, 155–161. [PubMed: 25048198]

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

Catala-Lopez F, Hutton B, Nunez-Beltran A, Page MJ, Ridao M, Macias Saint-Gerons D, Catala MA, Tabares-Seisdedos R, Moher D, 2017. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *PLoS One* 12, e0180355. [PubMed: 28700715]

Caye A, Petresco S, de Barros AJD, Bressan RA, Gadelha A, Goncalves H, Manfro AG, Matijasevich A, Menezes AMB, Miguel EC, Munhoz TN, Pan PM, Salum GA, Santos IS, Kieling C, Rohde LA, 2020. Relative Age and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Data From Three Epidemiological Cohorts and a Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 59, 990–997. [PubMed: 31442562]

Cederlof M, Ohlsson Gotby A, Larsson H, Serlachius E, Boman M, Langstrom N, Landen M, Lichtenstein P, 2014. Klinefelter syndrome and risk of psychosis, autism and ADHD. *J Psychiatr Res* 48, 128–130. [PubMed: 24139812]

Faraone et al. Page 51

Neurosci Biobehav Rev. Author manuscript; available in PMC 2021 September 01.

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

Cénat JM, Blais-Rochette C, Morse C, Vandette MP, Noorishad PG, Kogan C, Ndengeyingoma A, Labelle PR, 2020. Prevalence and Risk Factors Associated With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Among US Black Individuals: A Systematic Review and Meta-analysis (Online ahead of print). *JAMA Psychiatry*.

Cepeda MS, Fife D, Berwaerts J, Yuan Y, Mastrogiovanni G, 2014. Shopping behavior for ADHD drugs: results of a cohort study in a pharmacy database. *Drugs R D* 14, 205–211. [PubMed: 25118848]

Chang JP, Su KP, Mondelli V, Pariante CM, 2018. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Youths with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: a Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials and Biological Studies. *Neuropsychopharmacology* 43, 534–545. [PubMed: 28741625]

Chang Z, D’Onofrio BM, Quinn PD, Lichtenstein P, Larsson H, 2016. Medication for AttentionDeficit/Hyperactivity Disorder and Risk for Depression: A Nationwide Longitudinal Cohort Study. *Biol Psychiatry* 80, 916–922. [PubMed: 27086545]

Chang Z, Lichtenstein P, D'Onofrio BM, Almquist C, Kuja-Halkola R, Sjolander A, Larsson H, 2014a. Maternal age at childbirth and risk for ADHD in offspring: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol* 43, 1815–1824. [PubMed: 25355726]

Chang Z, Lichtenstein P, D'Onofrio BM, Sjolander A, Larsson H, 2014b. Serious transport accidents in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and the effect of medication: a populationbased study. *JAMA Psychiatry* 71, 319–325. [PubMed: 24477798]

Chang Z, Lichtenstein P, Halldner L, D'Onofrio B, Serlachius E, Fazel S, Langstrom N, Larsson H, 2014c. Stimulant ADHD medication and risk for substance abuse. *J Child Psychol Psychiatry* 55, 878–885. [PubMed: 25158998]

Chang Z, Quinn PD, Hur K, Gibbons RD, Sjolander A, Larsson H, D'Onofrio BM, 2017. Association Between Medication Use for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Risk of Motor Vehicle Crashes. *JAMA Psychiatry* 74, 597–603. [PubMed: 28492937]

Chen L, Hu X, Ouyang L, He N, Liao Y, Liu Q, Zhou M, Wu M, Huang X, Gong Q, 2016. A systematic review and meta-analysis of tract-based spatial statistics studies regarding attentiondeficit/hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 68, 838–847. [PubMed: 27450582]

Chen MH, Hsu JW, Huang KL, Bai YM, Ko NY, Su TP, Li CT, Lin WC, Tsai SJ, Pan TL, Chang WH, Chen TJ, 2018a. Sexually Transmitted Infection Among Adolescents and Young Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Longitudinal Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 57, 48–53. [PubMed: 29301669]

Chen MH, Pan TL, Hsu JW, Huang KL, Su TP, Li CT, Lin WC, Tsai SJ, Chang WH, Chen TJ, Bai YM, 2018b. Risk of Type 2 Diabetes in Adolescents and Young Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Longitudinal Study. *J Clin Psychiatry* 79, 17m11607.

Chen MH, Pan TL, Huang KL, Hsu JW, Bai YM, Su TP, Li CT, Tsai SJ, Cheng CM, Chen TJ, 2019a. Coaggregation of Major Psychiatric Disorders in First-Degree Relatives of Individuals With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Population-Based Study. *J Clin Psychiatry* 80.

Chen MH, Pan TL, Wang PW, Hsu JW, Huang KL, Su TP, Li CT, Lin WC, Tsai SJ, Chen TJ, Bai YM, 2019b. Prenatal Exposure to Acetaminophen and the Risk of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Study in Taiwan. *J Clin Psychiatry* 80.

Chen MH, Su TP, Chen YS, Hsu JW, Huang KL, Chang WH, Chen TJ, Bai YM, 2017a. Comorbidity of Allergic and Autoimmune Diseases Among Patients With ADHD. *J Atten Disord* 21, 219–227. [PubMed: 23400216]

Chen Q, Hartman CA, Haavik J, Harro J, Klungsoyr K, Hegvik TA, Wanders R, Ottosen C, Dalsgaard S, Faraone SV, Larsson H, 2018c. Common psychiatric and metabolic comorbidity of adult

attention-deficit/hyperactivity disorder: A population-based cross-sectional study. *PLoS One* 13, e0204516. [PubMed: 30256837]

Chen Q, Sjolander A, Runeson B, D'Onofrio BM, Lichtenstein P, Larsson H, 2014. Drug treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder and suicidal behaviour: register based study. *BMJ* 348, g3769. [PubMed: 24942388]

Faraone et al. Page 52

Neurosci Biobehav Rev. Author manuscript; available in PMC 2021 September 01.

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

Chen VC, Chan HL, Wu SI, Lee M, Lu ML, Liang HY, Dewey ME, Stewart R, Lee CT, 2019c. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Mortality Risk in Taiwan. *JAMA Netw Open* 2, e198714. [PubMed: 31390039]

Chen VC, Chan HL, Wu SI, Lu ML, Dewey ME, Stewart R, Lee CT, 2020a. Methylphenidate and mortality in children with attention-deficit hyperactivity disorder: population-based cohort study. *Br J Psychiatry*, 1–9.

Chen VC, Yang YH, Liao YT, Kuo TY, Liang HY, Huang KY, Huang YC, Lee Y, McIntyre RS, Lin TC, 2017b. The association between methylphenidate treatment and the risk for fracture among young ADHD patients: A nationwide population-based study in Taiwan. *PLoS One* 12, e0173762. [PubMed: 28296941]

Chen VC, Yang YH, Yu Kuo T, Lu ML, Tseng WT, Hou TY, Yeh JY, Lee CT, Chen YL, Lee MJ, Dewey ME, Gossop M, 2020b. Methylphenidate and the risk of burn injury among children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Epidemiol Psychiatr Sci* 29, e146. [PubMed: 32686635]

Cheng CH, Chan PS, Hsieh YW, Chen KF, 2016. A meta-analysis of mismatch negativity in children with attention deficit-hyperactivity disorders. *Neurosci Lett* 612, 132–137. [PubMed: 26628248]

Cheng JY, Chen RY, Ko JS, Ng EM, 2007. Efficacy and safety of atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents-meta-analysis and meta-regression analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 194, 197–209. [PubMed: 17572882]

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

Ching C, Eslick GD, Poulton AS, 2019. Evaluation of Methylphenidate Safety and Maximum-Dose Titration Rationale in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-analysis. *JAMA Pediatr* 173, 630–639. [PubMed: 31135892]

Choi Y, Shin J, Cho KH, Park EC, 2017. Change in household income and risk for attention deficit hyperactivity disorder during childhood: A nationwide population-based cohort study. *J Epidemiol*

27, 56–62. [PubMed: 28142012]

Chou IC, Chang YT, Chin ZN, Muo CH, Sung FC, Kuo HT, Tsai CH, Kao CH, 2013. Correlation between epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: a population-based cohort study. *PLoS One* 8, e57926. [PubMed: 23483944]

Chou IC, Lin CC, Sung FC, Kao CH, 2014. Attention-deficit hyperactivity disorder increases the risk of deliberate self-poisoning: A population-based cohort. *Eur Psychiatry* 29, 523–527. [PubMed: 25172157]

Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalsgaard S, 2019. Association of Prenatal Exposure to Valproate and Other Antiepileptic Drugs With Risk for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring. *JAMA Netw Open* 2, e186606. [PubMed: 30646190]

Christoffersen MN, 2019. Violent crime against children with disabilities: A nationwide prospective birth cohort-study. *Child Abuse Negl* 98, 104150. [PubMed: 31561190]

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

Chudal R, Joelsson P, Gyllenberg D, Lehti V, Leivonen S, Hinkka-Yli-Salomaki S, Gissler M, Sourander A, 2015. Parental age and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder: a nationwide, population-based cohort study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 54, 487–494.e481. [PubMed: 26004664]

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

Cooper RE, Tye C, Kuntsi J, Vassos E, Asherson P, 2016. The effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on emotional dysregulation, oppositional behaviour and conduct problems in ADHD: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 190, 474–482. [PubMed: 26551407]

Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Carucci S, Atkinson LZ, Tessari L, Banaschewski T, Coghill D, Hollis C, Simonoff E, Zuddas A, Barbui C, Purgato M, Steinhausen HC, Shokraneh F, Xia J, Cipriani A, 2018a. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 5, 727–738. [PubMed: 30097390]

Faraone et al. Page 53

Neurosci Biobehav Rev. Author manuscript; available in PMC 2021 September 01.

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

Cortese S, Ferrin M, Brandeis D, Buitelaar J, Daley D, Dittmann RW, Holtmann M, Santosh P,

Stevenson J, Stringaris A, Zuddas A, Sonuga-Barke EJ, European AGG, 2015. Cognitive training for attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of clinical and neuropsychological outcomes from randomized controlled trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 54, 164–174. [PubMed: 25721181]

Cortese S, Ferrin M, Brandeis D, Holtmann M, Aggensteiner P, Daley D, Santosh P, Simonoff E, Stevenson J, Stringaris A, Sonuga-Barke EJ, European AGG, 2016a. Neurofeedback for AttentionDeficit/Hyperactivity Disorder: Meta-Analysis of Clinical and Neuropsychological Outcomes From Randomized Controlled Trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 55, 444–455. [PubMed: 27238063]

Cortese S, Moreira-Maia CR, St Fleur D, Morcillo-Penalver C, Rohde LA, Faraone SV, 2016b. Association Between ADHD and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry* 173, 34–43. [PubMed: 26315982]

Cortese S, Sun S, Zhang J, Sharma E, Chang Z, Kuja-Halkola R, Almqvist C, Larsson H, Faraone SV, 2018b. Association between attention deficit hyperactivity disorder and asthma: a systematic review and meta-analysis and a Swedish population-based study. *Lancet Psychiatry* 5, 717–726. [PubMed: 30054261]

Coughlin CG, Cohen SC, Mulqueen JM, Ferracioli-Oda E, Stuckelman ZD, Bloch MH, 2015. MetaAnalysis: Reduced Risk of Anxiety with Psychostimulant Treatment in Children with AttentionDeficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 25, 611–617. [PubMed: 26402485]

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

Crunelle CL, van den Brink W, Moggi F, Konstenius M, Franck J, Levin FR, van de Glind G, Demetrovics Z, Coetzee C, Luderer M, Schellekens A, group I.c., Matthys F, 2018. International Consensus Statement on Screening, Diagnosis and Treatment of Substance Use Disorder Patients with Comorbid Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Eur Addict Res* 24, 43–51. [PubMed: 29510390]

Cunill R, Castells X, Tobias A, Capella D, 2013. Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in the adulthood: a meta-analysis and meta-regression. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 22, 961–969. [PubMed: 23813665]

Curry AE, Metzger KB, Pfeiffer MR, Elliott MR, Winston FK, Power TJ, 2017. Motor Vehicle Crash Risk Among Adolescents and Young Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA*

Pediatr 171, 756–763. [PubMed: 28604931]

Daley D, Jacobsen RH, Lange AM, Sorensen A, Walldorf J, 2019. The economic burden of adult attention deficit hyperactivity disorder: A sibling comparison cost analysis. *Eur Psychiatry* 61, 41–48. [PubMed: 31288209]

Dalsgaard S, Kvist AP, Leckman JF, Nielsen HS, Simonsen M, 2014. Cardiovascular safety of stimulants in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a nationwide prospective cohort study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 24, 302–310. [PubMed: 24956171]

Dalsgaard S, Leckman JF, Mortensen PB, Nielsen HS, Simonsen M, 2015a. Effect of drugs on the risk of injuries in children with attention deficit hyperactivity disorder: a prospective cohort study. *Lancet Psychiatry* 2, 702–709. [PubMed: 26249301]

Dalsgaard S, Ostergaard SD, Leckman JF, Mortensen PB, Pedersen MG, 2015b. Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. *Lancet* 385, 2190–2196. [PubMed: 25726514]

de Graaf R, Kessler RC, Fayyad J, ten Have M, Alonso J, Angermeyer M, Borges G, Demyttenaere K, Gasquet I, de Girolamo G, Haro JM, Jin R, Karam EG, Ormel J, Posada-Villa J, 2008. The prevalence and effects of adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on the performance of workers: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. *Occup Environ Med* 65, 835–842. [PubMed: 18505771]

Faraone et al. Page 54

Neurosci Biobehav Rev. Author manuscript; available in PMC 2021 September 01.

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

Dekkers TJ, Popma A, Agelink van Rentergem JA, Bexkens A, Huizenga HM, 2016. Risky decision making in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A meta-regression analysis. *Clin Psychol Rev* 45, 1–16. [PubMed: 26978323]

Demontis D, Walters RK, Martin J, Mattheisen M, Als TD, Agerbo E, Baldursson G, Belliveau R, Bybjerg-Grauholm J, Baekvad-Hansen M, Cerrato F, Chambert K, Churchhouse C, Dumont A, Eriksson N, Gandal M, Goldstein JI, Grasby KL, Grove J, Gudmundsson OO, Hansen CS, Hauberg ME, Hollegaard MV, Howrigan DP, Huang H, Maller JB, Martin AR, Martin NG, Moran J, Pallesen J, Palmer DS, Pedersen CB, Pedersen MG, Poterba T, Poulsen JB, Ripke S, Robinson EB, Satterstrom FK, Stefansson H, Stevens C, Turley P, Walters GB, Won H, Wright MJ, Consortium, A.W.G. o.t.P.G., Early, L., Genetic Epidemiology, C., and Me Research, T., Andreassen OA, Asherson P, Burton CL, Boomsma DI, Cormand B, Dalsgaard S, Franke B, Gelernter J, Geschwind D, Hakonarson H, Haavik J, Kranzler HR, Kuntsi J, Langley K, Lesch KP,

Middeldorp C, Reif A, Rohde LA, Roussos P, Schachar R, Sklar P, Sonuga-Barke EJS, Sullivan PF, Thapar A, Tung JY, Waldman ID, Medland SE, Stefansson K, Nordentoft M, Hougaard DM, Werge T, Mors O, Mortensen PB, Daly MJ, Faraone SV, Borglum AD, Neale BM, 2019. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nat Genet* 51, 63–75. [PubMed: 30478444]

Dey M, Paz Castro R, Haug S, Schaub MP, 2019. Quality of life of parents of mentally-ill children: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Psychiatr Sci* 28, 563–577. [PubMed: 30078381]

Dobrosavljevic M, Solares C, Cortese S, Andershed H, Larsson H, 2020. Prevalence of attentiondeficit/hyperactivity disorder in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 118, 282–289. [PubMed: 32798966]

Dong T, Hu W, Zhou X, Lin H, Lan L, Hang B, Lv W, Geng Q, Xia Y, 2018. Prenatal Exposure to Maternal Smoking during Pregnancy and Attention-deficit/hyperactivity Disorder in Offspring: A Meta-analysis. *Reproductive Toxicology* 76, 63–70. [PubMed: 29294364]

Doshi JA, Hodgkins P, Kahle J, Sikirica V, Cangelosi MJ, Setyawan J, Erder MH, Neumann PJ, 2012. Economic impact of childhood and adult attention-deficit/hyperactivity disorder in the United States. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 51, 990–1002.e1002. [PubMed: 23021476]

DosReis S, Barksdale CL, Sherman A, Maloney K, Charach A, 2010. Stigmatizing experiences of parents of children with a new diagnosis of ADHD. *Psychiatr Serv* 61, 811–816. [PubMed: 20675840]

Dovis S, Van der Oord S, Wiers RW, Prins PJ, 2015. Improving Executive Functioning in Children with ADHD: Training Multiple Executive Functions within the Context of a Computer Game. A Randomized Double-Blind Placebo Controlled Trial. *PLoS One* 10, e0121651. [PubMed: 25844638]

Du Rietz E, Jangmo A, Kuja-Halkola R, Chang Z, D’Onofrio BM, Ahnemark E, Werner-Kiechle T, Larsson H, 2020. Trajectories of healthcare utilization and costs of psychiatric and somatic multimorbidity in adults with childhood ADHD: a prospective register-based study [Epub ahead of print]. *J Child Psychol Psychiatry* 61, 959–968. [PubMed: 32115717]

Duh-Leong C, Fuller A, Brown NM, 2020. Associations Between Family and Community Protective Factors and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Outcomes Among US Children. *J Dev Behav Pediatr* 41, 1–8. [PubMed: 31464826]

Ellis PD, 2010. *Essential Guide to Effect Sizes*. 41.

Engel SM, Villanger GD, Nethery RC, Thomsen C, Sakhi AK, Drover SSM, Hoppin JA, Zeiner P, Knudsen GP, Reichborn-Kjennerud T, Herring AH, Aase H, 2018. Prenatal Phthalates, Maternal

Thyroid Function, and Risk of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in the Norwegian Mother and Child Cohort. *Environ Health Perspect* 126, 057004. [PubMed: 29790729]

Faraone SV, 2005. The scientific foundation for understanding attention-deficit/hyperactivity disorder as a valid psychiatric disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 14, 1–10. [PubMed: 15756510]

Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, Rohde LA, Sonuga-Barke EJ, Tannock R, Franke B, 2015. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers* 1, 15020. [PubMed: 27189265]

Faraone SV, Biederman J, Mick E, 2006. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med* 36, 159–165. [PubMed: 16420712]

Faraone et al. Page 55

Neurosci Biobehav Rev. Author manuscript; available in PMC 2021 September 01.

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

Faraone SV, Biederman J, Morley CP, Spencer TJ, 2008. Effect of stimulants on height and weight: a review of the literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 47, 994–1009. [PubMed: 18580502]

Faraone SV, Biederman J, Roe CM, 2002. Comparative efficacy of adderall and methylphenidate in attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analysis. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 22, 468–473. [PubMed: 12352269]

Faraone SV, Hess J, Wilens T, 2019a. Prevalence and Consequences of the Nonmedical Use of Amphetamine Among Persons Calling Poison Control Centers. *J Atten Disord* Vol. 23(11), 1219–1228. [PubMed: 31169052]

Faraone SV, Larsson H, 2018. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 24, 562–575. [PubMed: 29892054]

Faraone SV, Rostain AL, Blader J, Busch B, Childress AC, Connor DF, Newcorn JH, 2019b. Practitioner Review: Emotional dysregulation in attention-deficit/hyperactivity disorder - implications for clinical recognition and intervention. *J Child Psychol Psychiatry* 60, 133–150. [PubMed: 29624671]

Faraone SV, Rostain AL, Montano CB, Mason O, Antshel KM, Newcorn JH, 2020. Systematic Review: Nonmedical Use of Prescription Stimulants: Risk Factors, Outcomes, and Risk Reduction Strategies. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 59, 100–112. [PubMed: 31326580]

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

Farsad-Naeimi A, Asjodi F, Omidian M, Askari M, Nouri M, Pizarro AB, Daneshzad E, 2020. Sugar consumption, sugar sweetened beverages and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med* 53, 102512. [PubMed: 33066852]

Fayyad J, Sampson NA, Hwang I, Adamowski T, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, Andrade LH, Borges G, de Girolamo G, Florescu S, Gureje O, Haro JM, Hu C, Karam EG, Lee S, NavarroMateu F, O'Neill S, Pennell BE, Piazza M, Posada-Villa J, Ten Have M, Torres Y, Xavier M, Zaslavsky AM, Kessler RC, 2017. The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Atten Defic Hyperact Disord* 9, 47–65. [PubMed: 27866355]

Feldman HM, Reiff MI, 2014. Clinical practice. Attention deficit-hyperactivity disorder in children and adolescents. *N Engl J Med* 370, 838–846. [PubMed: 24571756]

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

Fleming M, Fitton CA, Steiner MFC, McLay JS, Clark D, King A, Mackay DF, Pell JP, 2017. Educational and Health Outcomes of Children Treated for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA Pediatr* 171, e170691. [PubMed: 28459927]

Fletcher JM, 2014. The effects of childhood ADHD on adult labor market outcomes. *Health Econ* 23, 159–181. [PubMed: 23427026]

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

Forns J, Verner MA, Iszatt N, Nowack N, Bach CC, Vrijheid M, Costa O, Andiarena A, Sovcikova E, Høyer BB, Wittsiepe J, Lopez-Espinosa MJ, Ibarluzea J, Hertz-Picciotto I, Toft G, Stigum H, Guxens M, Liew Z, Eggesbø M, 2020. Early Life Exposure to Perfluoroalkyl Substances (PFAS) and ADHD: A Meta-Analysis of Nine European Population-Based Studies. *Environ Health Perspect* 128, 57002. [PubMed: 32378965]

Franz AP, Bolat GU, Bolat H, Matijasevich A, Santos IS, Silveira RC, Procianoy RS, Rohde LA, Moreira-Maia CR, 2018. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Very Preterm/Very Low Birth Weight: A Meta-analysis. *Pediatrics* 141, e20171645. [PubMed: 29255083]

Frazier TW, Demaree HA, Youngstrom EA, 2004. Meta-analysis of intellectual and neuropsychological test performance in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychology* 18, 543–555. [PubMed: 15291732]

Faraone et al. Page 56

Neurosci Biobehav Rev. Author manuscript; available in PMC 2021 September 01.

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

Froehlich TE, Lanphear BP, Auinger P, Hornung R, Epstein JN, Braun J, Kahn RS, 2009. Association of tobacco and lead exposures with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 124, e1054–1063. [PubMed: 19933729]

Ge GM, Leung MTY, Man KKC, Leung WC, Ip P, Li GHY, Wong ICK, Kung AWC, Cheung CL, 2020. Maternal thyroid dysfunction during pregnancy and the risk of adverse outcomes in the offspring: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.*

Ghirardi L, Brikell I, Kuja-Halkola R, Freitag CM, Franke B, Asherson P, Lichtenstein P, Larsson H, 2018. The familial co-aggregation of ASD and ADHD: a register-based cohort study. *Mol Psychiatry* 23, 257–262. [PubMed: 28242872]

Ghirardi L, Chen Q, Chang Z, Kuja-Halkola R, Skoglund C, Quinn PD, D’Onofrio BM, Larsson H, 2020. Use of medication for attention-deficit/hyperactivity disorder and risk of unintentional injuries in children and adolescents with co-occurring neurodevelopmental disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 61, 140–147. [PubMed: 31625605]

Goodlad JK, Marcus DK, Fulton JJ, 2013. Lead and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) symptoms: A meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 33, 417–425. [PubMed: 23419800]

Graham J, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, Dittmann RW, Dopfner M, Hamilton R, Hollis C, Holtmann M, Hulpke-Wette M, Lecendreux M, Rosenthal E, Rothenberger A, Santosh P, Sergeant J, Simonoff E, Sonuga-Barke E, Wong IC, Zuddas A, Steinhausen HC, Taylor E, European Guidelines G, 2011. European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 20, 17–37. [PubMed: 21042924]

Graziano PA, Garcia A, 2016. Attention-deficit hyperactivity disorder and children’s emotion dysregulation: A meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 46, 106–123. [PubMed: 27180913]

Groenman AP, Janssen TWP, Oosterlaan J, 2017. Childhood Psychiatric Disorders as Risk Factor for Subsequent Substance Abuse: A Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 56, 556–569. [PubMed: 28647007]

Grunblatt E, Nemoda Z, Werling AM, Roth A, Angyal N, Tarnok Z, Thomsen H, Peters T, Hinney A, Hebebrand J, Lesch KP, Romanos M, Walitza S, 2019a. The involvement of the canonical Wntsignaling receptor LRP5 and LRP6 gene variants with ADHD and sexual dimorphism: Association study and meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 180, 365–376. [PubMed: 30474181]

Grunblatt E, Werling AM, Roth A, Romanos M, Walitza S, 2019b. Association study and a systematic meta-analysis of the VNTR polymorphism in the 3’-UTR of dopamine transporter gene and

attention-deficit hyperactivity disorder. *J Neural Transm (Vienna)* 126, 517–529. [PubMed: 30923918]

Gudjonsson GH, Sigurdsson JF, Sigfusdottir ID, Asgeirsdottir BB, Gonzalez RA, Young S, 2016. A national epidemiological study investigating risk factors for police interrogation and false confession among juveniles and young persons. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 51, 359–367. [PubMed: 26537245]

Guo NW, Lin CL, Lin CW, Huang MT, Chang WL, Lu TH, Lin CJ, 2016. Fracture risk and correlating factors of a pediatric population with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide matched study. *J Pediatr Orthop B* 25, 369–374. [PubMed: 26523534]

Hart H, Radua J, Nakao T, Mataix-Cols D, Rubia K, 2013. Meta-analysis of Functional Magnetic Resonance Imaging Studies of Inhibition and Attention in Attention-deficit/Hyperactivity Disorder: Exploring Task-Specific, Stimulant Medication, and Age Effects. *JAMA Psychiatry* 70, 185–198. [PubMed: 23247506]

Hawkey E, Nigg JT, 2014. Omega-3 fatty acid and ADHD: Blood level analysis and meta-analytic extension of supplementation trials. *Clin Psychol Rev* 34, 496–505. [PubMed: 25181335]

Hegvik TA, Instanes JT, Haavik J, Klungsoyr K, Engeland A, 2018. Associations between attentiondeficit/hyperactivity disorder and autoimmune diseases are modified by sex: a population-based

cross-sectional study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 27, 663–675. [PubMed: 28983730]

Hilgard D, Konrad K, Meusers M, Bartus B, Otto KP, Lepler R, Schober E, Bollow E, Holl RW, 2017. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder and type 1 diabetes in children and adolescents: Analysis based on the multicentre DPV registry. *Pediatr Diabetes* 18, 706–713. [PubMed: 27523391]

Faraone et al. Page 57

Neurosci Biobehav Rev. Author manuscript; available in PMC 2021 September 01.

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

Ho JD, Sheu JJ, Kao YW, Shia BC, Lin HC, 2020. Associations between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Ocular Abnormalities in Children: A Population-based Study. *Ophthalmic Epidemiol* 27, 194–199. [PubMed: 31878821]

Hoffmann H, 1990. *Der Struwwelpeter : oder lustige Geschichten und drollige Bilder für Kinder von 3 bis 6 Jahren*. J.F. Schreiber, Esslingen

Hollis C, Chen Q, Chang Z, Quinn PD, Viktorin A, Lichtenstein P, D’Onofrio B, Landén M, Larsson H, 2019. Methylphenidate and the risk of psychosis in adolescents and young adults: a population-based cohort study. *The Lancet Psychiatry* 6, 651–658. [PubMed: 31221557]

Holmskov M, Storebo OJ, Moreira-Maia CR, Ramstad E, Magnusson FL, Krogh HB, Groth C, Gillies D, Zwi M, Skoog M, Gluud C, Simonsen E, 2017. Gastrointestinal adverse events during methylphenidate treatment of children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis of randomised clinical trials. *PLoS One* 12, e0178187. [PubMed: 28617801]

Hong M, Park B, Lee SM, Bahn GH, Kim MJ, Park S, Oh IH, Park H, 2020. Economic Burden and Disability-Adjusted Life Years (DALYs) of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Atten Disord* 24, 823–829. [PubMed: 31364445]

Hoogman M, Bralten J, Hibar DP, Mennes M, Zwiers MP, Schweren LSJ, van Hulzen KJE, Medland SE, Shumskaya E, Jahanshad N, Zeeuw P, Szekely E, Sudre G, Wolfers T, Onnink AMH, Dammers JT, Mostert JC, Vives-Gilabert Y, Kohls G, Oberwelland E, Seitz J, Schulte-Ruther M, Ambrosino S, Doyle AE, Hovik MF, Dramsdahl M, Tamm L, van Erp TGM, Dale A, Schork A, Conzelmann A, Zierhut K, Baur R, McCarthy H, Yoncheva YN, Cubillo A, Chantiluke K, Mehta MA, Paloyelis Y, Hohmann S, Baumeister S, Bramati I, Mattos P, Tovar-Moll F, Douglas P, Banaschewski T, Brandeis D, Kuntsi J, Asherson P, Rubia K, Kelly C, Martino AD, Milham MP, Castellanos FX, Frodl T, Zentis M, Lesch KP, Reif A, Pauli P, Jernigan TL, Haavik J, Plessen KJ, Lundervold AJ, Hugdahl K, Seidman LJ, Biederman J, Rommelse N, Heslenfeld DJ, Hartman CA, Hoekstra PJ, Oosterlaan J, Polier GV, Konrad K, Vilarroya O, Ramos-Quiroga JA, Soliva JC, Durston S, Buitelaar JK, Faraone SV, Shaw P, Thompson PM, Franke B, 2017. Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *Lancet Psychiatry* 4, 310–319. [PubMed: 28219628]

Hoogman M, Muetzel R, Guimaraes JP, Shumskaya E, Mennes M, Zwiers MP, Jahanshad N, Sudre G, Wolfers T, Earl EA, Soliva Vila JC, Vives-Gilabert Y, Khadka S, Novotny SE, Hartman CA, Heslenfeld DJ, Schweren LJS, Ambrosino S, Oranje B, de Zeeuw P, Chaim-Avancini TM, Rosa PGP, Zanetti MV, Malpas CB, Kohls G, von Polier GG, Seitz J, Biederman J, Doyle AE, Dale AM, van Erp TGM, Epstein JN, Jernigan TL, Baur-Streubel R, Ziegler GC, Zierhut KC, Schranter A, Hovik MF, Lundervold AJ, Kelly C, McCarthy H, Skokauskas N, O’Gorman Tuura RL, Calvo A, Lera-Miguel S, Nicolau R, Chantiluke KC, Christakou A, Vance A, Cercignani M, Gabel MC, Asherson P, Baumeister S, Brandeis D, Hohmann S, Bramati IE, Tovar-Moll F, Fallgatter AJ, Kardatzki B, Schwarz L, Anikin A, Baranov A, Gogberashvili T, Kapilushniy D, Solovieva A, El Marroun H, White T, Karkashadze G, Namazova-Baranova L, Ethofer T, Mattos P, Banaschewski T, Coghill D, Plessen KJ, Kuntsi J, Mehta MA, Paloyelis Y, Harrison NA, Bellgrove MA, Silk TJ, Cubillo AI, Rubia K, Lazaro L, Brem S, Walitza S, Frodl T, Zentis M,

Castellanos FX, Yoncheva YN, Haavik J, Reneman L, Conzelmann A, Lesch KP, Pauli P, Reif A, Tamm L, Konrad K, Oberwelland Weiss E, Busatto GF, Louza MR, Durston S, Hoekstra PJ, Oosterlaan J, Stevens MC, Ramos-Quiroga JA, Vilarroya O, Fair DA, Nigg JT, Thompson PM, Buitelaar JK, Faraone SV, Shaw P, Tiemeier H, Bralten J, Franke B, 2019. Brain Imaging of the Cortex in ADHD: A Coordinated Analysis of Large-Scale Clinical and Population-Based Samples. *Am J Psychiatry* 176, 531–542. [PubMed: 31014101]

Horton-Salway M, 2013. Gendering attention deficit hyperactivity disorder: a discursive analysis of UK newspaper stories. *J Health Psychol* 18, 1085–1099. [PubMed: 23027784]

Hua MH, Huang KL, Hsu JW, Bai YM, Su TP, Tsai SJ, Li CT, Lin WC, Chen TJ, Chen MH, 2020. Early Pregnancy Risk Among Adolescents With ADHD: A Nationwide Longitudinal Study. *J Atten Disord*, 1087054719900232.

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

Faraone et al. Page 58

Neurosci Biobehav Rev. Author manuscript; available in PMC 2021 September 01.

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

Huang KL, Wei HT, Hsu JW, Bai YM, Su TP, Li CT, Lin WC, Tsai SJ, Chang WH, Chen TJ, Chen MH, 2018. Risk of suicide attempts in adolescents and young adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a nationwide longitudinal study. *Br J Psychiatry* 212, 234–238. [PubMed: 29501070]

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

Humphreys KL, Eng T, Lee SS, 2013. Stimulant Medication and Substance Use Outcomes: A Metaanalysis. *JAMA Psychiatry*, 1–9. [PubMed: 23925710]

Huybrechts KF, Broms G, Christensen LB, Einarsdottir K, Engeland A, Furu K, Gissler M, Hernandez-Diaz S, Karlsson P, Karlstad O, Kieler H, Lahesmaa-Korpinen AM, Mogun H, Norgaard M, Reutfors J, Sorensen HT, Zoega H, Bateman BT, 2018. Association Between Methylphenidate and Amphetamine Use in Pregnancy and Risk of Congenital Malformations: A Cohort Study From the International Pregnancy Safety Study Consortium. *JAMA Psychiatry* 75, 167–175. [PubMed: 29238795]

Jackson JN, MacKillop J, 2016. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Monetary Delay Discounting: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 1, 316–325. [PubMed: 27722208]

Jangmo A, Stalhandske A, Chang Z, Chen Q, Almqvist C, Feldman I, Bulik CM, Lichtenstein P, D'Onofrio B, Kuja-Halkola R, Larsson H, 2019. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, School Performance, and Effect of Medication. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 58, 423–432. [PubMed: 30768391]

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

Jennum P, Hastrup LH, Ibsen R, Kjellberg J, Simonsen E, 2020. Welfare consequences for people diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A matched nationwide study in Denmark. *Eur Neuropsychopharmacol* 37, 29–38. [PubMed: 32682821]

Ji J, Chen T, Sundquist J, Sundquist K, 2018. Type 1 Diabetes in Parents and Risk of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring: A Population-Based Study in Sweden. *Diabetes Care* 41, 770–774. [PubMed: 29374069]

Joelsson P, Chudal R, Talati A, Suominen A, Brown AS, Sourander A, 2016. Prenatal smoking exposure and neuropsychiatric comorbidity of ADHD: a finnish nationwide population-based cohort study. *BMC Psychiatry* 16, 306. [PubMed: 27581195]

Kapellen TM, Reimann R, Kiess W, Kostev K, 2016. Prevalence of medically treated children with ADHD and type 1 diabetes in Germany - Analysis of two representative databases. *J Pediatr Endocrinol Metab* 29, 1293–1297. [PubMed: 27754966]

Katusic MZ, Voigt RG, Colligan RC, Weaver AL, Homan KJ, Barbaresi WJ, 2011. Attention-deficit hyperactivity disorder in children with high intelligence quotient: results from a population-based study. *J Dev Behav Pediatr* 32, 103–109. [PubMed: 21200330]

Keilow M, Holm A, Fallesen P, 2018. Medical treatment of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and children's academic performance. *PLoS One* 13, e0207905. [PubMed: 30496240]

Keilow M, Wu C, Obel C, 2020. Cumulative social disadvantage and risk of attention deficit hyperactivity disorder: Results from a nationwide cohort study. *SSM Popul Health* 10, 100548. [PubMed: 32072007]

Kennedy M, Kreppner J, Knights N, Kumsta R, Maughan B, Golm D, Rutter M, Schlotz W, Sonuga-Barke EJ, 2016. Early severe institutional deprivation is associated with a persistent variant of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: clinical presentation, developmental continuities and life circumstances in the English and Romanian Adoptees study. *J Child Psychol Psychiatry* 57, 1113–1125. [PubMed: 27264475]

Kidwell KM, Van Dyk TR, Lundahl A, Nelson TD, 2015. Stimulant Medications and Sleep for Youth

With ADHD: A Meta-analysis. *Pediatrics* 136, 1144–1153. [PubMed: 26598454]

King SA, Casavant MJ, Spiller HA, Hodges NL, Chounthirath T, Smith GA, 2018. Pediatric ADHD Medication Exposures Reported to US Poison Control Centers. *Pediatrics* 141.

Faraone et al. Page 59

Neurosci Biobehav Rev. Author manuscript; available in PMC 2021 September 01.

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

Kirova AM, Kelberman C, Storch B, DiSalvo M, Woodworth KY, Faraone SV, Biederman J, 2019. Are subsyndromal manifestations of attention deficit hyperactivity disorder morbid in children? A systematic qualitative review of the literature with meta-analysis. *Psychiatry Res* 274, 75–90. [PubMed: 30780065]

Knouse LE, Teller J, Brooks MA, 2017. Meta-analysis of cognitive-behavioral treatments for adult ADHD. *J Consult Clin Psychol* 85, 737–750. [PubMed: 28504540]

Kohler-Forsberg O, Petersen L, Gasse C, Mortensen PB, Dalsgaard S, Yolken RH, Mors O, Benros ME, 2019. A Nationwide Study in Denmark of the Association Between Treated Infections and the Subsequent Risk of Treated Mental Disorders in Children and Adolescents. *JAMA Psychiatry* 76, 271–279. [PubMed: 30516814]

Kooij JJS, Bijlenga D, Salerno L, Jaeschke R, Bitter I, Balazs J, Thome J, Dom G, Kasper S, Nunes Filipe C, Stes S, Mohr P, Leppamaki S, Casas M, Bobes J, McCarthy JM, Richarte V, Kjems Philipsen A, Pehlivanidis A, Niemela A, Styr B, Semerci B, Bolea-Alamanac B, Edvinsson D, Baeyens D, Wynchank D, Sobanski E, Philipsen A, McNicholas F, Caci H, Mihailescu I, Manor I, Dobrescu I, Saito T, Krause J, Fayyad J, Ramos-Quiroga JA, Foeken K, Rad F, Adamou M, Ohlmeier M, Fitzgerald M, Gill M, Lensing M, Motavalli Mukaddes N, Brudkiewicz P, Gustafsson P, Tani P, Oswald P, Carpentier PJ, De Rossi P, Delorme R, Markovska Simoska S, Pallanti S, Young S, Bejerot S, Lehtonen T, Kustow J, Muller-Sedgwick U, Hirvikoski T, Pironti V, Ginsberg Y, Felegyhazy Z, Garcia-Portilla MP, Asherson P, 2019. Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. *Eur Psychiatry* 56, 14–34. [PubMed: 30453134]

Koren G, Barer Y, Ornoy A, 2020. Fetal safety of methylphenidate-A scoping review and meta analysis. *Reprod Toxicol* 93, 230–234. [PubMed: 32169555]

Korrel H, Mueller KL, Silk T, Anderson V, Sciberras E, 2017. Research Review: Language problems in children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder - a systematic meta-analytic review. *J Child Psychol Psychiatry* 58, 640–654. [PubMed: 28186338]

Kramer PDF, Pollnow D.M.e.P.H., 1932. Über eine hyperkinetische Erkrankung im Kindesalter. pp.

21–40. *European Neurology* 82, 21–40.

Lafora GR, 1917. *Los Niños Mentalmente Anormales*. Madrid, 1917.

Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O, 2010. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord* 2, 241–255. [PubMed: 21258430]

Larsson H, Chang Z, D’Onofrio BM, Lichtenstein P, 2014a. The heritability of clinically diagnosed attention deficit hyperactivity disorder across the lifespan. *Psychol Med* 44, 2223–2239. [PubMed: 24107258]

Larsson H, Sariaslan A, Langstrom N, D’Onofrio B, Lichtenstein P, 2014b. Family income in early childhood and subsequent attention deficit/hyperactivity disorder: a quasi-experimental study. *J Child Psychol Psychiatry* 55, 428–435. [PubMed: 24111650]

Le HH, Hodgkins P, Postma MJ, Kahle J, Sikirica V, Setyawan J, Erder MH, Doshi JA, 2014. Economic impact of childhood/adolescent ADHD in a European setting: the Netherlands as a reference case. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 23, 587–598. [PubMed: 24166532]

Lebowitz MS, 2016. Stigmatization of ADHD: A Developmental Review. *J Atten Disord* 20, 199–205. [PubMed: 23407279]

Lebwohl B, Haggård L, Emilsson L, Söderling J, Roelstraete B, Butwicka A, Green PH, Ludvigsson JF, 2020. Psychiatric disorders in patients with a diagnosis of celiac disease during childhood from 1973 to 2016. *Clin Gastroenterol Hepatol*.

Lee PH, Anttila V, Won H, Feng Y-CA, Rosenthal J, Zhu Z, Tucker-Drob EM, Nivard MG, Grotzinger AD, Posthuma D, Wang MMJ, Yu D, Stahl E, Walters RK, Anney RJJ, Duncan LE, Belangero S, Luykx J, Kranzler H, Keski-Rahkonen A, Cook EH, Kirov G, Coppola G, Kaprio J, Zai CC, Hoekstra PJ, Banaschewski T, Rohde LA, Sullivan PF, Franke B, Daly MJ, Bulik CM, Lewis CM, McIntosh AM, Donovan MC, Zheutlin A, Andreassen OA, Borglum AD, Breen G, Edenberg HJ, Fanous AH, Faraone SV, Gelernter J, Mathews CA, Mattheisen M, Mitchell K, Neale MC, Nurnberger JI, Ripke S, Santangelo SL, Scharf JM, Stein MB, Thornton LM, Walters JTR, Wray NR, Geschwind DH, Neale B, Kendler KS, Smoller JW, 2019. Genome wide metaanalysis identifies genomic relationships, novel loci, and pleiotropic mechanisms across eight psychiatric disorders. *bioRxiv*, 528117.

Faraone et al. Page 60

Neurosci Biobehav Rev. Author manuscript; available in PMC 2021 September 01.

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

Lee PH, A.V., Won H, Feng YA, Rosenthal J, Zhu Z, Tucker-Drob EM, Nivard MG, Grotzinger AD, Posthuma D, Wang MM, Yu D, Stahl EA, Walters RK, Anney RJJ, Duncan LE, Ge T, Adolfsson

R, Banaschewski T, Belangero S, Cook EH, Coppola G, Derks EM, Hoekstra PJ, Kaprio J, Keski-Rahkonen A, Kirov G, Kranzler HR, Luykx JJ, Rohde LA, Zai CC, Agerbo E, Arranz MJ, Asherson P, Bækvad-Hansen M, Baldursson G, Bellgrove M, Belliveau RA Jr, Buitelaar J, Burton CL, Bybjerg-Grauholm J, Casas M, Cerrato F, Chambert K, Churchhouse C, Cormand B, Crosbie J, Dalsgaard S, Demontis D, Doyle AE, Dumont A, Elia J, Grove J, Gudmundsson OO, Haavik J, Hakonarson H, Hansen CS, Hartman CA, Hawi Z, Hervás A, Hougaard DM, Howrigan DP, Huang H, Kuntsi J, Langley K, Lesch KP, Leung PWL, Loo SK, Martin J, Martin AR, McGough JJ, Medland SE, Moran JL, Mors O, Mortensen PB, Oades RD, Palmer DS, Pedersen CB, Pedersen MG, Peters T, Poterba T, Poulsen JB, Ramos-Quiroga JA, Reif A, Ribasés M, Rothenberger A, Rovira P, Sánchez-Mora C, Satterstrom FK, Schachar R, Artigas MS, Steinberg S, Stefansson H, Turley P, Walters GB, Werge T, Zayats T, Arking DE, Bettella F, Buxbaum JD, Christensen JH, Collins RL, Coon H, De Rubeis S, Delorme R, Grice DE, Hansen TF, Holmans PA, Hope S, Hultman CM, Klei L, Ladd-Acosta C, Magnusson P, Nærland T, Nyegaard M, Pinto D, Qvist P, Rehnström K, Reichenberg A, Reichert J, Roeder K, Rouleau GA, Saemundsen E, Sanders SJ, Sandin S, St Pourcain B, Stefansson K, Sutcliffe JS, Talkowski ME, Weiss LA, Willsey AJ, Agartz I, Akil H, Albani D, Alda M, Als TD, Anjorin A, Backlund L, Bass N, Bauer M, Baune BT, Bellivier F, Bergen SE, Berrettini WH, Biernacka JM, Blackwood DHR, Bøen E, Budde M, Bunney W, Burmeister M, Byerley W, Byrne EM, Cichon S, Clarke TK, Coleman JRI, Craddock N, Curtis D, Czerski PM, Dale AM, Dalkner N, Dannlowski U, Degenhardt F, Di Florio A, Elvsåshagen T, Etain B, Fischer SB, Forstner AJ, Forty L, Frank J, Frye M, Fullerton JM, Gade K, Gaspar HA, Gershon ES, Gill M, Goes FS, Gordon SD, Gordon-Smith K, Green MJ, Greenwood TA, Grigoriu-Serbanescu M, Guzman-Parra J, Hauser J, Hautzinger M, Heilbronner U, Herms S, Hoffmann P, Holland D, Jamain S, Jones I, Jones LA, Kandaswamy R, Kelsoe JR, Kennedy JL, Joachim OK, Kittel-Schneider S, Kogevinas M, Koller AC, Lavebratt C, Lewis CM, Li QS, Lissowska J, Loohuis LMO, Lucae S, Maaser A, Malt UF, Martin NG, Martinsson L, McElroy SL, McMahon FJ, McQuillin A, Melle I, Metspalu A, Millischer V, Mitchell PB, Montgomery GW, Morken G, Morris DW, Müller-Myhsok B, Mullins N, Myers RM, Nievergelt CM, Nordentoft M, Adolfsson AN, Nöthen MM, Ophoff RA, Owen MJ, Paciga SA, Pato CN, Pato MT, Perlis RH, Perry A, Potash JB, Reinbold CS, Rietschel M, Rivera M, Roberson M, Schalling M, Schofield PR, Schulze TG, Scott LJ, Serretti A, Sigurdsson E, Smeland OB, Stordal E, Streit F, Strohmaier J, Thorgeirsson TE, Treutlein J, Turecki G, Vaaler AE, Vieta E, Vincent JB, Wang Y, Witt SH, Zandi P, Adan RAH, Alfredsson L, Ando T, Aschauer H, Baker JH, Bencko V, Bergen AW, Birgegård A, Perica VB, Brandt H, Burghardt R,

Carlberg L, Cassina M, Clementi M, Courtet P, Crawford S, Crow S, Crowley JJ, Danner UN, Davis OSP, Degortes D, DeSocio JE, Dick DM, Dina C, Docampo E, Egberts K, Ehrlich S, Espeseth T, Fernández-Aranda F, Fichter MM, Foretova L, Forzan M, Gambaro G, Giegling I, Gonidakis F, Gorwood P, Mayora MG, Guo Y, Halimi KA, Hatzikotoulas K, Hebebrand J, Helder SG, Herpertz-Dahlmann B, Herzog W, Hinney A, Imgart H, Jiménez-Murcia S, Johnson C, Jordan J, Julià A, Kaminská D, Karhunen L, Karwautz A, Kas MJH, Kaye WH, Kennedy MA, Kim YR, Klareskog L, Klump KL, Knudsen GPS, Landén M, Le Hellard S, Levitan RD, Li D, Lichtenstein P, Maj M, Marsal S, McDevitt S, Mitchell J, Monteleone P, Monteleone AM, MunnChernoff MA, Nacmias B, Navratilova M, O'Toole JK, Padyukov L, Pantel J, Papezova H, Rabionet R, Raevuori A, Ramoz N, Reichborn-Kjennerud T, Ricca V, Roberts M, Rujescu D, Rybakowski F, Scherag A, Schmidt U, Seitz J, Slachtova L, Slof-Op't Landt MCT, Slopien A, Sorbi S, Southam L, Strober M, Tortorella A, Tozzi F, Treasure J, Tziouvas K, van Elburg AA, Wade TD, Wagner G, Walton E, Watson HJ, Wichmann HE, Woodside DB, Zeggini E, Zerwas S, Zipfel S, Adams MJ, Andlauer TFM, Berger K, Binder EB, Boomsma DI, Castelao E, ColodroConde L, Direk N, Docherty AR, Domenici E, Domschke K, Dunn EC, Foo JC, de Geus EJC, Grabe HJ, Hamilton SP, Horn C, Hottenga JJ, Howard D, Ising M, Kloiber S, Levinson DF, Lewis G, Magnusson PKE, Mbarek H, Middeldorp CM, Mostafavi S, Nyholt DR, Penninx BW, Peterson RE, Pistis G, Porteous DJ, Preisig M, Quiroz JA, Schaefer C, Schulte EC, Shi J, Smith DJ, Thomson PA, Tiemeier H, Uher R, van der Auwera S, Weissman MM, Alexander M, Begemann M, Bramer E, Buccola NG, Cairns MJ, Campion D, Carr VJ, Cloninger CR, Cohen D, Collier DA, Corvin A, DeLisi LE, Donohoe G, Dudbridge F, Duan J, Freedman R, Gejman PV, Golimbet V, Godard S, Ehrenreich H, Hartmann AM, Henskens FA, Ikeda M, Iwata N, Faraone et al. Page 61

Neurosci Biobehav Rev. Author manuscript; available in PMC 2021 September 01.

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

Jablensky AV, Joa I, Jönsson EG, Kelly BJ, Knight J, Konte B, Laurent-Levinson C, Lee J, Lencz T, Lerer B, Loughland CM, Malhotra AK, Mallet J, McDonald C, Mitjans M, Mowry BJ, Murphy KC, Murray RM, O'Neill FA, Oh SY, Palotie A, Pantelis C, Pulver AE, Petryshen TL, Quested DJ, Riley B, Sanders AR, Schall U, Schwab SG, Scott RJ, Sham PC, Silverman JM, Sim K, Steixner AA, Tooney PA, van Os J, Vawter MP, Walsh D, Weiser M, Wildenauer DB, Williams NM, Wormley BK, Zhang F, Androustos C, Arnold PD, Barr CL, Barta C, Bey K, Bienvenu OJ, Black DW, Brown LW, Budman C, Cath D, Cheon KA, Ciullo V, Coffey BJ, Cusi D, Davis LK, Denys D, Depienne C, Dietrich A, Eapen V, Falkai P, Fernandez TV, Garcia-Delgar B, Geller DA, Gilbert DL, Grados MA, Greenberg E, Grünblatt E, Hagstrøm J, Hanna GL,

Hartmann A, Hedderly T, Heiman GA, Heyman I, Hong HJ, Huang A, Huyser C, Ibanez-Gomez L, Khramtsova EA, Kim YK, Kim YS, King RA, Koh YJ, Konstantinidis A, Kook S, Kuperman S, Leventhal BL, Lochner C, Ludolph AG, Madruga-Garrido M, Malaty I, Maras A, McCracken JT, Meijer IA, Mir P, Morer A, Müller-Vahl KR, Münchau A, Murphy TL, Naarden A, Nagy P, Nestadt G, Nestadt PS, Nicolini H, Nurmi EL, Okun MS, Paschou P, Piras F, Piras F, Pittenger C, Plessen KJ, Richter MA, Rizzo R, Robertson M, Roessner V, Ruhrmann S, Samuels JF, Sandor P, Schlögelhofer M, Shin EY, Singer H, Song DH, Song J, Spalletta G, Stein DJ, Stewart SE, Storch EA, Stranger B, Stuhrmann M, Tarnok Z, Tischfield JA, Tübing J, Visscher F, Vulink N, Wagner M, Walitza S, Wanderer S, Woods M, Worbe Y, Zai G, Zinner SH, Sullivan PF, Franke B, Daly MJ, Bulik CM, Lewis CM, McIntosh AM, O'Donovan MC, Zheutlin A, Andreassen OA, Børglum AD, Breen G, Edenberg HJ, Fanous AH, Faraone SV, Gelernter J, Mathews CA, Mattheisen M, Mitchell KS, Neale MC, Nurnberger JI, Ripke S, Santangelo SL, Scharf JM, Stein MB, Thornton LM, Walters JTR, Wray NR, Geschwind DH, Neale BM, Kendler KS, Smoller JW., 2019. Genomic Relationships, Novel Loci, and Pleiotropic Mechanisms across Eight Psychiatric Disorders. *Cell* 179, 1469–1482.e1411. [PubMed: 31835028]

Lee SH, Ripke S, Neale BM, Faraone SV, Purcell SM, Perlis RH, Mowry BJ, Thapar A, Goddard ME, Witte JS, Absher D, Agartz I, Akil H, Amin F, Andreassen OA, Anjorin A, Anney R, Anttila V, Arking DE, Asherson P, Azevedo MH, Backlund L, Badner JA, Bailey AJ, Banaschewski T, Barchas JD, Barnes MR, Barrett TB, Bass N, Battaglia A, Bauer M, Bayes M, Bellivier F, Bergen SE, Berrettini W, Betancur C, Bettecken T, Biederman J, Binder EB, Black DW, Blackwood DH, Bloss CS, Boehnke M, Boomsma DI, Breen G, Breuer R, Bruggeman R, Cormican P, Buccola NG, Buitelaar JK, Bunney WE, Buxbaum JD, Byerley WF, Byrne EM, Caesar S, Cahn W, Cantor RM, Casas M, Chakravarti A, Chambert K, Choudhury K, Cichon S, Cloninger CR, Collier DA, Cook EH, Coon H, Cormand B, Corvin A, Coryell WH, Craig DW, Craig IW, Crosbie J, Cuccaro ML, Curtis D, Czamara D, Datta S, Dawson G, Day R, De Geus EJ, Degenhardt F, Djurovic S, Donohoe GJ, Doyle AE, Duan J, Dudbridge F, Duketis E, Ebbstein RP, Edenberg HJ, Elia J, Ennis S, Etain B, Fanous A, Farmer AE, Ferrier IN, Flickinger M, Fombonne E, Foroud T, Frank J, Franke B, Fraser C, Freedman R, Freimer NB, Freitag CM, Friedl M, Frisen L, Gallagher L, Gejman PV, Georgieva L, Gershon ES, Geschwind DH, Giegling I, Gill M, Gordon SD, GordonSmith K, Green EK, Greenwood TA, Grice DE, Gross M, Grozeva D, Guan W, Gurling H, De Haan L, Haines JL, Hakonarson H, Hallmayer J, Hamilton SP, Hamshere ML, Hansen TF, Hartmann AM, Hautzinger M, Heath AC, Henders AK, Herms S, Hickie IB, Hipolito M, Hoefels S, Holmans PA, Holsboer F, Hoogendijk WJ, Hottenga JJ, Hultman CM, Hus V, Ingason A, Ising

M, Jamain S, Jones EG, Jones I, Jones L, Tzeng JY, Kahler AK, Kahn RS, Kandaswamy R, Keller MC, Kennedy JL, Kenny E, Kent L, Kim Y, Kirov GK, Klauck SM, Klei L, Knowles JA, Kohli MA, Koller DL, Konte B, Korszun A, Krabbendam L, Krasucki R, Kuntsi J, Kwan P, Landen M, Langstrom N, Lathrop M, Lawrence J, Lawson WB, Leboyer M, Ledbetter DH, Lee PH, Lencz T, Lesch KP, Levinson DF, Lewis CM, Li J, Lichtenstein P, Lieberman JA, Lin DY, Linszen DH, Liu C, Lohoff FW, Loo SK, Lord C, Lowe JK, Lucae S, MacIntyre DJ, Madden PA, Maestrini E, Magnusson PK, Mahon PB, Maier W, Malhotra AK, Mane SM, Martin CL, Martin NG, Mattheisen M, Matthews K, Mattingsdal M, McCarroll SA, McGhee KA, McGough JJ, McGrath PJ, McGuffin P, McInnis MG, McIntosh A, McKinney R, McLean AW, McMahan FJ, McMahan WM, McQuillin A, Medeiros H, Medland SE, Meier S, Melle I, Meng F, Meyer J, Middeldorp CM, Middleton L, Milanova V, Miranda A, Monaco AP, Montgomery GW, Moran JL, Moreno-De-Luca D, Morken G, Morris DW, Morrow EM, Moskvina V, Muglia P, Muhleisen TW, Muir WJ, Muller-Myhsok B, Murtha M, Myers RM, Myin-Germeys I, Neale MC, Nelson SF, Nievergelt CM, Nikolov I, Nimgaonkar V, Nolen WA, Nothen MM, Nurnberger JI, Nwulia EA, Nyholt DR, O'Dushlaine C, Oades RD, Olincy A, Oliveira G, Olsen L, Ophoff RA, Osby U, Faraone et al. Page 62

Neurosci Biobehav Rev. Author manuscript; available in PMC 2021 September 01.

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

Owen MJ, Palotie A, Parr JR, Paterson AD, Pato CN, Pato MT, Penninx BW, Pergadia ML, Pericak-Vance MA, Pickard BS, Pimm J, Piven J, Posthuma D, Potash JB, Poustka F, Propping P, Puri V, Quedstedt DJ, Quinn EM, Ramos-Quiroga JA, Rasmussen HB, Raychaudhuri S, Rehnstrom K, Reif A, Ribases M, Rice JP, Rietschel M, Roeder K, Roeyers H, Rossin L, Rothenberger A, Rouleau G, Ruderfer D, Rujescu D, Sanders AR, Sanders SJ, Santangelo SL, Sergeant JA, Schachar R, Schalling M, Schatzberg AF, Scheftner WA, Schellenberg GD, Scherer SW, Schork NJ, Schulze TG, Schumacher J, Schwarz M, Scolnick E, Scott LJ, Shi J, Shilling PD, Shyn SI, Silverman JM, Slager SL, Smalley SL, Smit JH, Smith EN, Sonuga-Barke EJ, St Clair D, State M, Steffens M, Steinhausen HC, Strauss JS, Strohmaier J, Stroup TS, Sutcliffe JS, Szatmari P, Szelinger S, Thirumalai S, Thompson RC, Todorov AA, Tozzi F, Treutlein J, Uhr M, van den Oord EJ, Van Grootheest G, Van Os J, Vicente AM, Vieland VJ, Vincent JB, Visscher PM, Walsh CA, Wassink TH, Watson SJ, Weissman MM, Werge T, Wienker TF, Wijsman EM, Willemsen G, Williams N, Willsey AJ, Witt SH, Xu W, Young AH, Yu TW, Zammit S, Zandi PP, Zhang P, Zitman FG, Zollner S, Devlin B, Kelsoe JR, Sklar P, Daly MJ, O'Donovan MC, Craddock N, Sullivan PF, Smoller JW, Kendler KS, Wray NR, 2013. Genetic relationship between five

psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet* 45, 984–994. [PubMed: 23933821]

Lee SS, Humphreys KL, Flory K, Liu R, Glass K, 2011. Prospective association of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and substance use and abuse/dependence: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 31, 328–341. [PubMed: 21382538]

Lee YC, Yang HJ, Chen VC, Lee WT, Teng MJ, Lin CH, Gossop M, 2016. Meta-analysis of quality of life in children and adolescents with ADHD: By both parent proxy-report and child self-report using PedsQL. *Res Dev Disabil* 51–52, 160–172.

Lenzi F, Cortese S, Harris J, Masi G, 2018. Pharmacotherapy of emotional dysregulation in adults with ADHD: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 84, 359–367. [PubMed: 28837827]

Leucht S, Hierl S, Kissling W, Dold M, Davis JM, 2012. Putting the efficacy of psychiatric and general medicine medication into perspective: review of meta-analyses. *Br J Psychiatry* 200, 97–106. [PubMed: 22297588]

Li J, Olsen J, Vestergaard M, Obel C, 2010. Attention-deficit/hyperactivity disorder in the offspring following prenatal maternal bereavement: a nationwide follow-up study in Denmark. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 19, 747–753. [PubMed: 20495989]

Li JJ, 2019. The positive end of the polygenic score distribution for ADHD: a low risk or a protective factor? *Psychol Med*, 1–10.

Li L, Taylor MJ, Bälter K, Kuja-Halkola R, Chen Q, Hegvik TA, Tate AE, Chang Z, Arias-Vásquez A, Hartman CA, Larsson H, 2020. Attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and dietary habits in adulthood: A large population-based twin study in Sweden. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 183, 475–485. [PubMed: 33029947]

Li X, Sjostedt C, Sundquist J, Zoller B, Sundquist K, 2019. Familial association of attention-deficit hyperactivity disorder with autoimmune diseases in the population of Sweden. *Psychiatr Genet* 29, 37–43. [PubMed: 30407269]

Liang EF, Lim SZ, Tam WW, Ho CS, Zhang MW, McIntyre RS, Ho RC, 2018a. The Effect of Methylphenidate and Atomoxetine on Heart Rate and Systolic Blood Pressure in Young People and Adults with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): Systematic Review, MetaAnalysis, and Meta-Regression. *Int J Environ Res Public Health* 15, 1789.

Liang SH, Yang YH, Kuo TY, Liao YT, Lin TC, Lee Y, McIntyre RS, Kelsen BA, Wang TN, Chen VC, 2018b. Suicide risk reduction in youths with attention-deficit/hyperactivity disorder prescribed methylphenidate: A Taiwan nationwide population-based cohort study. *Res Dev Disabil* 72, 96–

105. [PubMed: 29121517]

Liao YT, Yang YH, Kuo TY, Liang HY, Huang KY, Wang TN, Lee Y, McIntyre RS, Chen VC, 2018.

Dosage of methylphenidate and traumatic brain injury in ADHD: a population-based study in Taiwan. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 27, 279–288. [PubMed: 28856464]

Libutzki B, Ludwig S, May M, Jacobsen RH, Reif A, Hartman CA, 2019. Direct medical costs of ADHD and its comorbid conditions on basis of a claims data analysis. *Eur Psychiatry* 58, 38–44. [PubMed: 30802682]

Faraone et al. Page 63

Neurosci Biobehav Rev. Author manuscript; available in PMC 2021 September 01.

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

Libutzki B, May M, Gleitz M, Karus M, Neukirch B, Hartman CA, Reif A, 2020. Disease burden and direct medical costs of incident adult ADHD: A retrospective longitudinal analysis based on German statutory health insurance claims data. *Eur Psychiatry* 63, e86. [PubMed: 32998793]

Lichtenstein P, Halldner L, Zetterqvist J, Sjolander A, Serlachius E, Fazel S, Langstrom N, Larsson H, 2012. Medication for attention deficit-hyperactivity disorder and criminality. *N Engl J Med* 367, 2006–2014. [PubMed: 23171097]

Lindstrom K, Lindblad F, Hjern A, 2011. Preterm birth and attention-deficit/hyperactivity disorder in schoolchildren. *Pediatrics* 127, 858–865. [PubMed: 21502231]

Liu H, Feng W, Zhang D, 2019a. Association of ADHD medications with the risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 28, 1283–1293. [PubMed: 30143889]

Liu Q, Zhang H, Fang Q, Qin L, 2017a. Comparative efficacy and safety of methylphenidate and atomoxetine for attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Metaanalysis based on head-to-head trials. *J Clin Exp Neuropsychol* 39, 854–865. [PubMed: 28052720]

Liu X, Dalsgaard S, Munk-Olsen T, Li J, Wright RJ, Momen NC, 2019b. Parental asthma occurrence, exacerbations and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Brain Behav Immun* 82, 302–308. [PubMed: 31476415]

Liu YS, Dai X, Wu W, Yuan FF, Gu X, Chen JG, Zhu LQ, Wu J, 2017b. The Association of SNAP25 Gene Polymorphisms in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol Neurobiol* 54, 2189–2200. [PubMed: 26941099]

Loyer Carbonneau M, Demers M, Bigras M, Guay MC, 2020. Meta-Analysis of Sex Differences in ADHD Symptoms and Associated Cognitive Deficits. *J Atten Disord*, 1087054720923736.

Lu Y, Sjölander A, Cederlöf M, et al., 2017. Association between medication use and performance on

higher education entrance tests in individuals with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA Psychiatry* 74, 815–822. [PubMed: 28658471]

Lugo J, Fadeuilhe C, Gisbert L, Setien I, Delgado M, Corrales M, Richarte V, Ramos-Quiroga JA, 2020. Sleep in adults with autism spectrum disorder and attention deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis *Eur Neuropsychopharmacol* 38, 1–24. [PubMed: 32712061]

Lukito S, Norman L, Carlisi C, Radua J, Hart H, Simonoff E, Rubia K, 2020. Comparative metaanalyses of brain structural and functional abnormalities during cognitive control in attentiondeficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Psychol Med* 50, 894–919. [PubMed: 32216846]

Maher GM, Dalman C, O’Keeffe GW, Kearney PM, McCarthy FP, Kenny LC, Khashan AS, 2020. Association between preeclampsia and attention-deficit hyperactivity disorder: a populationbased and sibling-matched cohort study. *Acta Psychiatr Scand*.

Maher GM, O’Keeffe GW, Kearney PM, Kenny LC, Dinan TG, Mattsson M, Khashan AS, 2018. Association of Hypertensive Disorders of Pregnancy With Risk of Neurodevelopmental Disorders in Offspring: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 75, 809–819. [PubMed: 29874359]

Man KK, Chan EW, Coghill D, Douglas I, Ip P, Leung LP, Tsui MS, Wong WH, Wong IC, 2015. Methylphenidate and the risk of trauma. *Pediatrics* 135, 40–48. [PubMed: 25511122]

Man KK, Coghill D, Chan EW, Lau WC, Hollis C, Liddle E, Banaschewski T, McCarthy S, Neubert A, Sayal K, Ip P, Wong IC, 2016. Methylphenidate and the risk of psychotic disorders and hallucinations in children and adolescents in a large health system. *Transl Psychiatry* 6, e956. [PubMed: 27845780]

Man KKC, Coghill D, Chan EW, Lau WCY, Hollis C, Liddle E, Banaschewski T, McCarthy S, Neubert A, Sayal K, Ip P, Schuemie MJ, Sturkenboom M, Sonuga-Barke E, Buitelaar J, Carucci S, Zuddas A, Kovshoff H, Garas P, Nagy P, Inglis SK, Konrad K, Hage A, Rosenthal E, Wong ICK, 2017. Association of Risk of Suicide Attempts With Methylphenidate Treatment. *JAMA Psychiatry* 74, 1048–1055. [PubMed: 28746699]

Maneeton N, Maneeton B, Woottitluk P, Suttajit S, Likhitsathian S, Charnsil C, Srisurapanont M, 2015. Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of dexamethylphenidate versus placebo in Faraone et al. Page 64

Neurosci Biobehav Rev. Author manuscript; available in PMC 2021 September 01.

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

child and adolescent ADHD: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatr Dis*

Treat 11, 2943–2952. [PubMed: 26648726]

Martin J, Taylor MJ, Rydell M, Riglin L, Eyre O, Lu Y, Lundstrom S, Larsson H, Thapar A,

Lichtenstein P, 2018. Sex-specific manifestation of genetic risk for attention deficit hyperactivity disorder in the general population. *J Child Psychol Psychiatry* 59, 908–916. [PubMed: 29451303]

Martinez-Badia J, Martinez-Raga J, 2015. Who says this is a modern disorder? The early history of attention deficit hyperactivity disorder. *World J Psychiatry* 5, 379–386. [PubMed: 26740929]

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

McCabe SE, Veliz P, Wilens TE, Schulenberg JE, 2017. Adolescents' Prescription Stimulant Use and Adult Functional Outcomes: A National Prospective Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 56, 226–233.e224. [PubMed: 28219488]

McCarthy S, Neubert A, Man KKC, Banaschewski T, Buitelaar J, Carucci S, Coghill D, Danckaerts M, Falissard B, Garas P, Hage A, Hollis C, Inglis S, Kovshoff H, Liddle E, Mechler K, Nagy P,

Rosenthal E, Schlack R, Sonuga-Barke E, Zuddas A, Wong ICK, 2018. Effects of long-term methylphenidate use on growth and blood pressure: results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *BMC Psychiatry* 18, 327. [PubMed: 30305167]

McCauley HL, Breslau JA, Saito N, Miller E, 2015. Psychiatric disorders prior to dating initiation and physical dating violence before age 21: findings from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 50, 1357–1365. [PubMed: 25773524]

McGough JJ, Sturm A, Cowen J, Tung K, Salgari GC, Leuchter AF, Cook IA, Sugar CA, Loo SK, 2019. Double-Blind, Sham-Controlled, Pilot Study of Trigeminal Nerve Stimulation for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 58, 403–411.e403. [PubMed: 30768393]

McLeod JD, Fettes DL, Jensen PS, Pescosolido BA, Martin JK, 2007. Public knowledge, beliefs, and treatment preferences concerning attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Serv* 58, 626–631. [PubMed: 17463342]

Melby-Lervag M, Hulme C, 2013. Is working memory training effective? A meta-analytic review. *Dev Psychol* 49, 270–291. [PubMed: 22612437]

Micoulaud-Franchi JA, Geoffroy PA, Fond G, Lopez R, Bioulac S, Philip P, 2014. EEG neurofeedback treatments in children with ADHD: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Hum Neurosci* 8, 906. [PubMed: 25431555]

Mohr-Jensen C, Muller Bisgaard C, Boldsen SK, Steinhausen HC, 2019. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Childhood and Adolescence and the Risk of Crime in Young Adulthood in a Danish Nationwide Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 58, 443–452. [PubMed: 30768385]

Momany AM, Kamradt JM, Nikolas MA, 2018. A Meta-Analysis of the Association Between Birth Weight and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *J Abnorm Child Psychol* 46, 1409–1426. [PubMed: 29159441]

Montes G, Halterman JS, 2007. Bullying among children with autism and the influence of comorbidity with ADHD: a population-based study. *Ambul Pediatr* 7, 253–257. [PubMed: 17512887]

Morris HH, Escoll PJ, Wexler R, 1956. Aggressive Behavior Disorders of Childhood: A Follow-Up Study. *Am J Psychiatry* 112, 991–997. [PubMed: 13313812]

Mueller AK, Fuermaier AB, Koerts J, Tucha L, 2012. Stigma in attention deficit hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord* 4, 101–114. [PubMed: 22773377]

National Collaborating Centre for Mental Health, 2018. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults. British Psychological Society Copyright (c) National Institute for Health and Care Excellence 2018., Leicester (UK).

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

Faraone et al. Page 65

Neurosci Biobehav Rev. Author manuscript; available in PMC 2021 September 01.

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

Nazar BP, Bernardes C, Peachey G, Sergeant J, Mattos P, Treasure J, 2016. The risk of eating disorders comorbid with attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. *Int J Eat Disord* 49, 1045–1057. [PubMed: 27859581]

Nelson LD, Guskiewicz KM, Marshall SW, Hammeke T, Barr W, Randolph C, McCrea MA, 2016. Multiple Self-Reported Concussions Are More Prevalent in Athletes With ADHD and Learning Disability. *Clin J Sport Med* 26, 120–127. [PubMed: 25915144]

Neumarker KJ, 2005. The Kramer-Pollnow syndrome: a contribution on the life and work of Franz Kramer and Hans Pollnow. *Hist Psychiatry* 16, 435–451. [PubMed: 16482683]

Nielsen PR, Benros ME, Dalsgaard S, 2017. Associations Between Autoimmune Diseases and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Study. *J Am Acad Child Adolesc*

Psychiatry 56, 234–240.e231. [PubMed: 28219489]

Nigg JT, Johnstone JM, Musser ED, Long HG, Willoughby MT, Shannon J, 2016. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and being overweight/obesity: New data and meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 43, 67–79. [PubMed: 26780581]

Nigg JT, Lewis K, Edinger T, Falk M, 2012. Meta-analysis of attention-deficit/hyperactivity disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms, restriction diet, and synthetic food color additives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 51, 86–97 e88. [PubMed: 22176942]

Nilsen FM, Tulve NS, 2020. A systematic review and meta-analysis examining the interrelationships between chemical and non-chemical stressors and inherent characteristics in children with ADHD. *Environ Res* 180, 108884. [PubMed: 31706600]

Norman LJ, Carlisi C, Lukito S, Hart H, Mataix-Cols D, Radua J, Rubia K, 2016. Structural and Functional Brain Abnormalities in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and ObsessiveCompulsive Disorder: A Comparative Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 73, 815–825. [PubMed: 27276220]

O’Neal P, Robins LN, 1958. Childhood patterns predictive of adult schizophrenia: a 30-year follow-up study. *Am J Psychiatry* 115, 385–391. [PubMed: 13583238]

Obel C, Zhu JL, Olsen J, Breining S, Li J, Gronborg TK, Gissler M, Rutter M, 2016. The risk of attention deficit hyperactivity disorder in children exposed to maternal smoking during pregnancy - a re-examination using a sibling design. *J Child Psychol Psychiatry* 57, 532–537. [PubMed: 26511313]

Ostergaard SD, Dalsgaard S, Faraone SV, Munk-Olsen T, Laursen TM, 2017. Teenage Parenthood and Birth Rates for Individuals With and Without Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Cohort Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 56, 578–584 e573. [PubMed: 28647009]

Ostergaard SD, Larsen JT, Dalsgaard S, Wilens TE, Mortensen PB, Agerbo E, Mors O, Petersen L, 2016. Predicting ADHD by Assessment of Rutter’s Indicators of Adversity in Infancy. *PLoS One* 11, e0157352. [PubMed: 27355346]

Ouyang L, Fang X, Mercy J, Perou R, Grosse SD, 2008. Attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and child maltreatment: a population-based study. *J Pediatr* 153, 851–856. [PubMed: 18619612]

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

Pan YQ, Qiao L, Xue XD, Fu JH, 2015. Association between ANKK1 (rs1800497) polymorphism of

DRD2 gene and attention deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis. *Neurosci Lett* 590, 101–105. [PubMed: 25641135]

Park J, Sohn JH, Cho SJ, Seo HY, Hwang IU, Hong YC, Kim KN, 2020. Association between short-term air pollution exposure and attention-deficit/hyperactivity disorder-related hospital admissions among adolescents: A nationwide time-series study. *Environ Pollut* 266, 115369. [PubMed: 32810816]

Patros CH, Alderson RM, Kasper LJ, Tarle SJ, Lea SE, Hudec KL, 2016. Choice-impulsivity in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 43, 162–174. [PubMed: 26602954]

Faraone et al. Page 66

Neurosci Biobehav Rev. Author manuscript; available in PMC 2021 September 01.

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

Patros CHG, Tarle SJ, Alderson RM, Lea SE, Arrington EF, 2019. Planning deficits in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A meta-analytic review of tower task performance. *Neuropsychology* 33, 425–444. [PubMed: 30688493]

Pauli-Pott U, Mann C, Becker K, 2020. Do cognitive interventions for preschoolers improve executive functions and reduce ADHD and externalizing symptoms? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Child Adolesc Psychiatry*.

Pearl PL, Weiss RE, Stein MA, 2001. Medical mimics. Medical and neurological conditions simulating ADHD. *Ann N Y Acad Sci* 931, 97–112. [PubMed: 11462759]

Pettersson E, Lichtenstein P, Larsson H, Song J, Agrawal A, Borglum AD, Bulik CM, Daly MJ, Davis LK, Demontis D, Edenberg HJ, Grove J, Gelernter J, Neale BM, Pardini AF, Stahl E, Walters JTR, Walters R, Sullivan PF, Posthuma D, Polderman TJC, 2019. Genetic influences on eight psychiatric disorders based on family data of 4 408 646 full and half-siblings, and genetic data of 333 748 cases and controls. *Psychol Med* 49, 1166–1173. [PubMed: 30221610]

Pievsky MA, McGrath RE, 2018. The Neurocognitive Profile of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Review of Meta-Analyses. *Arch Clin Neuropsychol* 33, 143–157.

Pliszka S, 2007. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46, 894–921. [PubMed: 17581453]

Pohlmann H, Rach S, De Henauw S, Eiben G, Gwozdz W, Hadjigeorgiou C, Molnar D, Moreno LA, Russo P, Veidebaum T, Pigeot I, 2017. Further evidence for the role of pregnancy-induced hypertension and other early life influences in the development of ADHD: results from the

IDEFICS study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 26, 957–967. [PubMed: 28258320]

Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA, 2014. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol* 43, 434–442. [PubMed: 24464188]

Pozzi M, Carnovale C, Peeters G, Gentili M, Antoniazzi S, Radice S, Clementi E, Nobile M, 2018. Adverse drug events related to mood and emotion in paediatric patients treated for ADHD: A meta-analysis. *J Affect Disord* 238, 161–178. [PubMed: 29883938]

Pringsheim T, Hirsch L, Gardner D, Gorman DA, 2015. The pharmacological management of oppositional behaviour, conduct problems, and aggression in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, and conduct disorder: a systematic review and meta-analysis. Part 1: psychostimulants, alpha-2 agonists, and atomoxetine. *Can J Psychiatry* 60, 42–51. [PubMed: 25886655]

Puri BK, Martins JG, 2014. Which polyunsaturated fatty acids are active in children with attention deficit hyperactivity disorder receiving PUFA supplementation? A fatty acid validated metaregression analysis of randomized controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 90, 179–189. [PubMed: 24560325]

Ramos AA, Hamdan AC, Machado L, 2020. A meta-analysis on verbal working memory in children and adolescents with ADHD. *Clin Neuropsychol* 34, 873–898. [PubMed: 31007130]

Rimestad ML, Lambek R, Zacher Christiansen H, Hougaard E, 2019. Short- and Long-Term Effects of Parent Training for Preschool Children With or at Risk of ADHD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Atten Disord* 23, 423–434. [PubMed: 27179355]

Robins E, Guze SB, 1970. Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 126, 983–987. [PubMed: 5409569]

Rommelse N, Antshel K, Smeets S, Greven C, Hoogveen L, Faraone SV, Hartman CA, 2017. High intelligence and the risk of ADHD and other psychopathology. *Br J Psychiatry* 211, 359–364. [PubMed: 29051177]

Ros R, Graziano PA, 2018. Social Functioning in Children With or At Risk for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *J Clin Child Adolesc Psychol* 47, 213–235. [PubMed: 28128989]

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

Rubia K, Alegria AA, Cubillo AI, Smith AB, Brammer MJ, Radua J, 2014. Effects of stimulants on brain function in attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 76, 616–628. [PubMed: 24314347]

Neurosci Biobehav Rev. Author manuscript; available in PMC 2021 September 01.

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

Ruiz-Goikoetxea M, Cortese S, Aznarez-Sanado M, Magallon S, Alvarez Zallo N, Luis EO, de CastroManglano P, Soutullo C, Arrondo G, 2018a. Risk of unintentional injuries in children and adolescents with ADHD and the impact of ADHD medications: A systematic review and metaanalysis. *Neurosci Biobehav Rev* 84, 63–71. [PubMed: 29162520]

Ruiz-Goikoetxea M, Cortese S, Magallon S, Aznarez-Sanado M, Alvarez Zallo N, Luis EO, de CastroManglano P, Soutullo C, Arrondo G, 2018b. Risk of poisoning in children and adolescents with ADHD: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 8, 7584. [PubMed: 29765117]

Rydell M, Lundstrom S, Gillberg C, Lichtenstein P, Larsson H, 2018. Has the attention deficit hyperactivity disorder phenotype become more common in children between 2004 and 2014? Trends over 10 years from a Swedish general population sample. *J Child Psychol Psychiatry* 59, 863–871. [PubMed: 29484650]

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

Sanchez C, Barry C, Sabhlok A, Russell K, Majors A, Kollins S, Fuemmeler B, 2018. Maternal pre-pregnancy obesity and child neurodevelopmental outcomes: a meta-analysis. *Obesity Reviews* 19, 464–484. [PubMed: 29164765]

Satterstrom FK, Walters RK, Singh T, Wigdor EM, Lescai F, Demontis D, Kosmicki JA, Grove J, Stevens C, Bybjerg-Grauholm J, Baekvad-Hansen M, Palmer DS, Maller JB, Nordentoft M, Mors O, Robinson EB, Hougaard DM, Werge TM, Bo Mortensen P, Neale BM, Borglum AD, Daly MJ, 2019. Autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder have a similar burden of rare protein-truncating variants. *Nat Neurosci* 22, 1961–1965. [PubMed: 31768057]

Schab DW, Trinh NH, 2004. Do artificial food colors promote hyperactivity in children with hyperactive syndromes? A meta-analysis of double-blind placebo-controlled trials. *J Dev Behav Pediatr* 25, 423–434. [PubMed: 15613992]

Schoechlin C, Engel RR, 2005. Neuropsychological performance in adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis of empirical data. *Arch Clin Neuropsychol* 20, 727–744. [PubMed: 15953706]

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

23, 1060–1060.

Schoenfelder EN, Faraone SV, Kollins SH, 2014. Stimulant treatment of ADHD and cigarette smoking: a meta-analysis. *Pediatrics* 133, 1070–1080. [PubMed: 24819571]

Schwartz S, Correll CU, 2014. Efficacy and safety of atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a comprehensive meta-analysis and metaregression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 53, 174–187. [PubMed: 24472252]

Scionti N, Cavallero M, Zogmaister C, Marzocchi GM, 2019. Is Cognitive Training Effective for Improving Executive Functions in Preschoolers? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychol* 10, 2812. [PubMed: 31998168]

Sedky K, Bennett DS, Carvalho KS, 2014. Attention deficit hyperactivity disorder and sleep disordered breathing in pediatric populations: A meta-analysis. *Sleep Med Rev* 18, 349–356. [PubMed: 24581717]

Seixas M, Weiss M, Muller U, 2012. Systematic review of national and international guidelines on attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychopharmacol* 26, 753–765. [PubMed: 21948938]

Septier M, Stordeur C, Zhang J, Delorme R, Cortese S, 2019. Association between suicidal spectrum behaviors and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 103, 109–118. [PubMed: 31129238]

Shih P, Huang CC, Pan SC, Chiang TL, Guo YL, 2020. Hyperactivity disorder in children related to traffic-based air pollution during pregnancy. *Environ Res* 188, 109588. [PubMed: 32504847]

Simon V, Czobor P, Balint S, Meszaros A, Bitter I, 2009. Prevalence and correlates of adult attention deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 194, 204–211. [PubMed: 19252145]

Faraone et al. Page 68

Neurosci Biobehav Rev. Author manuscript; available in PMC 2021 September 01.

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

Skoglund C, Chen Q, D’Onofrio BM, Lichtenstein P, Larsson H, 2014. Familial confounding of the association between maternal smoking during pregnancy and ADHD in offspring. *J Child Psychol Psychiatry* 55, 61–68. [PubMed: 25359172]

Skoglund C, Kopp Kallner H, Skalkidou A, Wikstrom AK, Lundin C, Hesselman S, Wikman A, Sundstrom Poromaa I, 2019. Association of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder With Teenage Birth Among Women and Girls in Sweden. *JAMA Netw Open* 2, e1912463. [PubMed: 31577361]

Solberg BS, Halmoy A, Engeland A, Igland J, Haavik J, Klungsoyr K, 2018. Gender differences in psychiatric comorbidity: a population-based study of 40 000 adults with attention deficit

hyperactivity disorder. *Acta Psychiatr Scand* 137, 176–186. [PubMed: 29266167]

Solmi M, Fornaro M, Ostinelli EG, Zangani C, Croatto G, Monaco F, Krinitski D, Fusar-Poli P, Correll CU, 2020. Safety of 80 antidepressants, antipsychotics, anti-attention-deficit/hyperactivity medications and mood stabilizers in children and adolescents with psychiatric disorders: a large scale systematic meta-review of 78 adverse effects. *World Psychiatry* 19, 214–232. [PubMed: 32394557]

Song M, Dieckmann NF, Nigg JT, 2019. Addressing Discrepancies Between ADHD Prevalence and Case Identification Estimates Among U.S. Children Utilizing NSCH 2007–2012. *J Atten Disord* 23, 1691–1702. [PubMed: 30264639]

Spencer TJ, Brown A, Seidman LJ, Valera EM, Makris N, Lomedico A, Faraone SV, Biederman J, 2013. Effect of psychostimulants on brain structure and function in ADHD: a qualitative literature review of magnetic resonance imaging-based neuroimaging studies. *J Clin Psychiatry* 74, 902–917. [PubMed: 24107764]

Stein MA, 2008. Medical mimics and differential diagnosis in adult ADHD. *CNS Spectr* 13, 14–16.

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

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

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

Stojanovski S, Felsky D, Viviano JD, Shahab S, Bangali R, Burton CL, Devenyi GA, O'Donnell LJ, Szatmari P, Chakravarty MM, Ameis S, Schachar R, Voineskos AN, Wheeler AL, 2019.

Polygenic Risk and Neural Substrates of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Youths With a History of Mild Traumatic Brain Injury. *Biol Psychiatry* 85, 408–416. [PubMed: 30119875]

Storebo OJ, Elmoose Andersen M, Skoog M, Joost Hansen S, Simonsen E, Pedersen N, Tendal B, Callesen HE, Faltinsen E, Gluud C, 2019. Social skills training for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children aged 5 to 18 years. *Cochrane Database Syst Rev* 6, Cd008223. [PubMed: 31222721]

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

Strine TW, Lesesne CA, Okoro CA, McGuire LC, Chapman DP, Balluz LS, Mokdad AH, 2006. Emotional and behavioral difficulties and impairments in everyday functioning among children with a history of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prev Chronic Dis* 3, A52. [PubMed: 16539793]

Su CC, Tsai CY, Tsai TH, Tsai IJ, 2019. Incidence and risk of attention-deficit hyperactivity disorder in children with amblyopia: A nationwide cohort study. *Clin Exp Ophthalmol* 47, 259–264. [PubMed: 30663207]

Sucksdorff M, Brown AS, Chudal R, Surcel HM, Hinkka-Yli-Salomaki S, Cheslack-Postava K, Gyllenberg D, Sourander A, 2019. Maternal Vitamin D Levels and the Risk of Offspring Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 58(9):8567–8574. [PubMed: 32232–4]. Faraone et al. Page 69

Neurosci Biobehav Rev. Author manuscript; available in PMC 2021 September 01. Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

Sucksdorff M, Lehtonen L, Chudal R, Suominen A, Joelsson P, Gissler M, Sourander A, 2015. Preterm Birth and Poor Fetal Growth as Risk Factors of Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder. *Pediatrics* 136, e599–608. [PubMed: 26304830]

Sun CK, Tseng PT, Wu CK, Li DJ, Chen TY, Stubbs B, Carvalho AF, Chen YW, Lin PY, Cheng YS, Wu MK, 2019a. Therapeutic effects of methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in children with borderline intellectual functioning or intellectual disability: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 9, 15908. [PubMed: 31685858]

Sun S, Kuja-Halkola R, Faraone SV, D’Onofrio BM, Dalsgaard S, Chang Z, Larsson H, 2019b. Association of Psychiatric Comorbidity With the Risk of Premature Death Among Children and Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA Psychiatry* 76, 1141–1149. [PubMed: 31389973]

Sundquist J, Ohlsson H, Sundquist K, Kendler KS, 2015. Attention-deficit/hyperactivity disorder and risk for drug use disorder: a population-based follow-up and co-relative study. *Psychol Med* 45, 977–983. [PubMed: 25119068]

Sweeney CT, Sembower MA, Ertischek MD, Shiffman S, Schnoll SH, 2013. Nonmedical use of prescription ADHD stimulants and preexisting patterns of drug abuse. *J Addict Dis* 32, 1–10. [PubMed: 23480243]

Swensen AR, Birnbaum HG, Secnik K, Marynchenko M, Greenberg P, Claxton A, 2003. Attentiondeficit/hyperactivity disorder: increased costs for patients and their families. *J Am Acad Child*

Adolesc Psychiatry 42, 1415–1423. [PubMed: 14627876]

Tammenga HG, Reneman L, Huizenga HM, Geurts HM, 2016. Effects of methylphenidate on executive functioning in attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan: a metaregression analysis. *Psychol Med* 46, 1791–1807. [PubMed: 27019103]

Taylor E, 2011. Antecedents of ADHD: a historical account of diagnostic concepts. *Atten Defic Hyperact Disord* 3, 69–75. [PubMed: 21431827]

Taylor E, Dopfner M, Sergeant J, Asherson P, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, Rothenberger A, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, Zuddas A, 2004. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder-first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 13, i7–i30. [PubMed: 15322953]

Taylor MJ, Martin J, Lu Y, Brikell I, Lundstrom S, Larsson H, Lichtenstein P, 2019. Association of Genetic Risk Factors for Psychiatric Disorders and Traits of These Disorders in a Swedish Population Twin Sample. *JAMA Psychiatry* 76, 280–289. [PubMed: 30566181]

Thome J, Ehlis AC, Fallgatter AJ, Krauel K, Lange KW, Riederer P, Romanos M, Taurines R, Tucha O, Uzbekov M, Gerlach M, 2012. Biomarkers for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). A consensus report of the WFSBP task force on biological markers and the World Federation of ADHD. *World J Biol Psychiatry* 13, 379–400. [PubMed: 22834452]

Tseng JJ, Lin CH, Lin MC, 2020. Long-Term Outcomes of Pediatric Enterovirus Infection in Taiwan: A Population-Based Cohort Study. *Front Pediatr* 8, 285. [PubMed: 32596191]

Tseng PT, Cheng YS, Yen CF, Chen YW, Stubbs B, Whiteley P, Carvalho AF, Li DJ, Chen TY, Yang WC, Tang CH, Chu CS, Yang WC, Liang HY, Wu CK, Lin PY, 2018. Peripheral iron levels in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 8, 788. [PubMed: 29335588]

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

Tung I, Li JJ, Meza JI, Jezior KL, Kianmahd JS, Hentschel PG, O'Neil PM, Lee SS, 2016. Patterns of Comorbidity Among Girls With ADHD: A Meta-analysis. *Pediatrics* 138, e20160430. [PubMed: 27694280]

Tylee DS, Sun J, Hess JL, Tahir MA, Sharma E, Malik R, Worrall BB, Levine AJ, Martinson JJ, Nejntsev S, Speed D, Fischer A, Mick E, Walker BR, Crawford A, Grant SFA, Polychronakos C, Bradfield JP, Sleiman PMA, Hakonarson H, Ellinghaus E, Elder JT, Tsoi LC, Trembath RC,

Barker JN, Franke A, Dehghan A, Team, a.M.R., Consortium, I.W.G.o.t.C., Consortium, M.C.o.t.I.S.G., Registry, N.T., Group, n.W., Consortium, O.C.a.T.S.W.G.o.t.P.G., Faraone SV, Glatt SJ, 2018. Genetic correlations among psychiatric and immune-related phenotypes based on Faraone et al. Page 70
Neurosci Biobehav Rev. Author manuscript; available in PMC 2021 September 01.
Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript
genome-wide association data. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 177, 641–657.
[PubMed: 30325587]

Tzeng NS, Chung CH, Lin FH, Yeh CB, Huang SY, Lu RB, Chang HA, Kao YC, Yeh HW, Chiang WS, Chou YC, Tsao CH, Wu YF, Chien WC, 2019. Risk of Dementia in Adults With ADHD: A Nationwide, Population-Based Cohort Study in Taiwan. *J Atten Disord* 23, 995–1006. [PubMed: 28629260]

Vaa T, 2014. ADHD and relative risk of accidents in road traffic: a meta-analysis. *Accid Anal Prev* 62, 415–425. [PubMed: 24238842]

van der Schans J, Aikman B, de Vries TW, Hoekstra PJ, Hak E, 2017. Association Between AttentionDeficit/Hyperactivity Disorder and Asthma Among Adults: A Case-Control Study. *Chest* 151, 1406–1407. [PubMed: 28599940]

Van Doren J, Arns M, Heinrich H, Vollebregt MA, Strehl U, S, K.L., 2019. Sustained effects of neurofeedback in ADHD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 28, 293–305. [PubMed: 29445867]

van Hulzen KJE, Scholz CJ, Franke B, Ripke S, Klein M, McQuillin A, Sonuga-Barke EJ, Group PAW, Kelsoe JR, Landen M, Andreassen OA, Group PGCBDW, Lesch KP, Weber H, Faraone SV, Arias-Vasquez A, Reif A, 2017. Genetic Overlap Between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Bipolar Disorder: Evidence From Genome-wide Association Study Meta-analysis. *Biol Psychiatry* 82, 634–641. [PubMed: 27890468]

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

Vink JM, Schellekens A, 2018. Relating addiction and psychiatric disorders. *Science* 361, 1323–1324. [PubMed: 30262491]

Vysniauske R, Verburgh L, Oosterlaan J, Molendijk ML, 2020. The Effects of Physical Exercise on Functional Outcomes in the Treatment of ADHD: A Meta-Analysis. *J Atten Disord* 24, 644–654. [PubMed: 26861158]

Wang H, Li F, Miao M, Yu Y, Ji H, Liu H, Huang R, Obel C, Zhang J, Li J, 2020. Maternal spontaneous abortion and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: a

population-based cohort study. *Hum Reprod* 35, 1211–1221. [PubMed: 32340041]

Wang LJ, Lee SY, Chou WJ, Lee MJ, Tsai CS, Lee TL, Yang CJ, Yang KC, Chen CK, Shyu YC, 2019. Testicular Function After Long-Term Methylphenidate Treatment in Boys with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 29, 433–438. [PubMed: 30575416]

Wang Y, Huang L, Zhang L, Qu Y, Mu D, 2017. Iron Status in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 12, e0169145. [PubMed: 28046016]

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

Willcutt EG, 2012. The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A MetaAnalytic Review. *Neurotherapeutics* 9, 490–499. [PubMed: 22976615]

Willcutt EG, Nigg JT, Pennington BF, Solanto MV, Rohde LA, Tannock R, Loo SK, Carlson CL, McBurnett K, Lahey BB, 2012. Validity of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes. *J Abnorm Psychol* 121, 991–1010. [PubMed: 22612200]

Wolraich M, Brown L, Brown RT, DuPaul G, Earls M, Feldman HM, Ganiats TG, Kaplanek B, Meyer B, Perrin J, Pierce K, Reiff M, Stein MT, Visser S, 2011. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics* 128, 1007–1022. [PubMed: 22003063]

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

Xu G, Strathearn L, Liu B, Yang B, Bao W, 2018. Twenty-Year Trends in Diagnosed Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Among US Children and Adolescents, 1997–2016. *JAMA Netw Open* 1, e181471. [PubMed: 30646132]

Yao S, Kuja-Halkola R, Martin J, Lu Y, Lichtenstein P, Noring C, Birgegard A, Yilmaz Z, Hubel C, Watson H, Baker J, Almqvist C, Thornton LM, Magnusson PK, Bulik CM, Larsson H, 2019. Associations Between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Various Eating Disorders: A Faraone et al. Page 71

Neurosci Biobehav Rev. Author manuscript; available in PMC 2021 September 01.

Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript

Swedish Nationwide Population Study Using Multiple Genetically Informative Approaches. *Biol Psychiatry* 86, 577–586. [PubMed: 31301758]

Yeh JY, Hou TY, Tseng WT, Chen VC, Yang YH, Kuo TY, Weng JC, Lee CT, Chen YL, Lee MJ,

2020. Association Between Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Risk of Burn Injury: A Propensity-Matched Cohort Study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 16, 1249–1255. [PubMed: 32494144]

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

Young S, Moss D, Sedgwick O, Fridman M, Hodgkins P, 2015. A meta-analysis of the prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in incarcerated populations. *Psychol Med* 45, 247–258. [PubMed: 25066071]

Young Z, Moghaddam N, Tickle A, 2020. The Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy for Adults With ADHD: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Atten Disord* 24, 875–888. [PubMed: 27554190]

Ystrom E, Gustavson K, Brandlistuen RE, Knudsen GP, Magnus P, Susser E, Davey Smith G, Stoltenberg C, Suren P, Haberg SE, Hornig M, Lipkin WI, Nordeng H, Reichborn-Kjennerud T, 2017. Prenatal Exposure to Acetaminophen and Risk of ADHD. *Pediatrics* 140, e20163840. [PubMed: 29084830]

Zang Y, 2019. Impact of physical exercise on children with attention deficit hyperactivity disorders: Evidence through a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 98, e17980. [PubMed: 31725664]

Zeng Y, Tang Y, Yue Y, Li W, Qiu X, Hu P, Tang J, Wang H, Yang X, Qu Y, Mu D, 2019. Cumulative evidence for association of parental diabetes mellitus and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 50:149–7634(19)30721–3.

Zhang J, Diaz-Roman A, Cortese S, 2018. Meditation-based therapies for attention-deficit/hyperactivity disorder in children, adolescents and adults: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Ment Health* 21, 87–94. [PubMed: 29991532]

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

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