

# Repercusión en la persona adulta del TDAH no abordado en la infancia y adolescencia

**J. Martínez-Raga.** Jefe de Sección, Unidad Docente de Psiquiatría y Psicología Clínica. Hospital Universitario Doctor Peset. Profesor Asociado, Universitat de València.

## Resumen

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es un trastorno crónico y multifactorial del neurodesarrollo que se asocia en las distintas etapas de la vida, con importantes repercusiones en varias áreas del funcionamiento de la persona junto con tasas muy elevadas de otros trastornos psiquiátricos concurrentes. El abordaje de elección para el TDAH es el tratamiento multimodal o integral, que combina la farmacoterapia con intervenciones psicosociales, sin embargo, la mediación es considerado tratamiento de primera elección. Aunque los datos del estudio MTA plantean dudas sobre los beneficios o la necesidad del tratamiento continuado a largo plazo, al reportar que aquellos pacientes que continuaban tomando medicación estimulante no presentaban una mayor reducción de los síntomas o un mejor funcionamiento social que aquellos que habían dejado la medicación, los resultados de revisiones sistemáticas y los meta-análisis sugieren que los psicoestimulantes se asocian con una mejoría en la gravedad de los síntomas y que la eficacia del tratamiento farmacológico se mantiene estable en el tiempo. Así mismo, los estudios farmacoepidemiológicos sugieren una disminución del riesgo de muerte prematura, de suicidio, de accidentes, de criminalidad o de desarrollar un trastorno por uso de sustancias asociado con el uso continuado de la mediación.

**Palabras clave:** *Trastorno por déficit de atención con hiperactividad / TDAH; Adolescencia; Eficacia; Eficacia a largo plazo; Fármacos psicoestimulantes; Transición.*

## Abstract

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a chronic and multifactorial neurodevelopmental disorder that is associated at different stages of life with significant repercussions in various areas of the person's functioning together with very high rates of other concurrent psychiatric disorders. The approach of choice for ADHD is a multimodal or comprehensive treatment, which combines pharmacotherapy with psychosocial interventions; however, mediation is considered the first-choice treatment. Although data from the MTA study raised doubts about the benefits or need for continued long-term treatment, reporting that those patients who continued taking stimulant medication did not have a greater reduction in symptoms or better social functioning than those who had discontinued it, the results of systematic reviews and meta-analyses suggest that psychostimulants are associated with an improvement in the severity of symptoms and that the efficacy of drug treatment remains stable over time. Likewise, pharmacoepidemiologic studies suggest a decrease in the risk of premature death, suicide, accidents, crime, or developing a substance use disorder associated with the continued use of mediation.

**Key words:** *Attention deficit hyperactivity disorder / ADHD; Adolescence; Efficacy; Long-term efficacy; Psychostimulant drugs; Transition.*

## Introducción

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es una patología del neurodesarrollo compleja y multifactorial caracterizada por un patrón persistente de síntomas de inatención, hiperactividad y/o impulsividad que no concuerda con el nivel de desarrollo del paciente y que afecta directamente a sus actividades sociales, académicas/laborales o de otro tipo<sup>(1,2)</sup>. Aunque durante mucho tiempo se ha considerado a este trastorno como un trastorno limitado a la edad pediátrica, desde hace décadas se ha reconocido su persistencia en la edad adulta. Es un trastorno heterogéneo que con frecuencia es infradiagnosticado, particularmente en adolescentes mayores y en adultos<sup>(3)</sup>.

El TDAH es el trastorno neurobiológico más frecuente en la infancia, así como un trastorno crónico del neurodesarrollo. Los estudios epidemiológicos muestran una prevalencia estable en la edad escolar del 3,4-7,3%, durante los últimos 30 años, independientemente de la localización geográfica<sup>(4,5)</sup>. Así mismo, tal como evidencian estudios longitudinales, se ha estimado que el 60-85% de niños con TDAH continúan cumpliendo criterios en la adolescencia y en un 40-60% el trastorno persiste en la edad adulta<sup>(5,6)</sup>. Esto da como resultado una prevalencia en la población adulta del 2,5-3,4%<sup>(6)</sup>. En relación al género, aunque tradicionalmente se ha considerado que el TDAH es mucho más frecuente en varones que en mujeres, en la actualidad se estima que la proporción en población general es 2:1 durante la infancia y de 1,6:1 en la edad adulta<sup>(1)</sup>. Sin embargo, el diagnóstico es a menudo mucho más complejo en niñas y en mujeres, en gran medida debido a que estas tienen mayor tendencia a presentar primariamente predominio de síntomas de inatención, mientras que los síntomas de hiperactividad e impulsividad son típicamente más habituales en niños y adolescentes varones por presentar, predominantemente, sintomatología inatenta<sup>(2)</sup>.

**El 60-85% de niños con TDAH continúan cumpliendo criterios en la adolescencia y en un 40-60% el trastorno persiste en la edad adulta**

A lo largo de las diferentes etapas de la vida, el TDAH se asocia con una importante repercusión funcional para el paciente en el ámbito personal, familiar, social y así como en su salud, de modo que pueden aparecer problemas a nivel del rendimiento académico, en las relaciones interpersonales, a nivel laboral, una mayor incidencia de accidentes domésticos, de tráfico o de otro tipo, así como un mayor riesgo de muerte prematura<sup>(2,4)</sup>. Además, en comparación con aquellos sin TDAH, tanto los niños, adolescentes como los adultos con TDAH, presentan tasas superiores de otros trastornos psiquiátricos concurrentes, incluyendo el trastorno negativista desafiante y otros trastornos de la conducta, trastornos depresivos y de ansiedad, trastorno bipolar, trastornos de la personalidad o trastornos por uso de sustancias (TUS)<sup>(1,7,8)</sup>. También existen diferencias de género en relación con la concurrencia de otros trastornos psiquiátricos en individuos de cualquier edad con TDAH, de modo que los varones presentan mayores tasas de los denominados trastornos "externalizantes" (trastornos de conducta, trastornos por uso de sustancias, trastorno bipolar), mientras que las chicas presentan con mayor frecuencia los llamados trastornos "internalizantes"<sup>(7)</sup>.

**El TDAH se asocia con una importante repercusión funcional para el paciente en el ámbito personal, familiar, social y así como en su salud**

## Trastornos psiquiátricos concurrentes con el TDAH

Los pacientes con TDAH presentan a menudo otros trastornos psiquiátricos asociados, de modo que al menos un 60-80% de pacientes con TDAH presenta otro trastorno psiquiátrico comórbido. Los trastornos de conducta, el trastorno negativista desafiante, los trastornos del aprendizaje, los trastornos de ansiedad, el trastorno bipolar y los trastornos depresivos son los trastornos psiquiátricos más frecuentes en niños y adolescentes con TDAH<sup>(1)</sup>. Además de determinados trastornos psiquiátricos que son más prevalentes en individuos con TDAH en edad infanto-juvenil como el trastorno bipolar, los trastornos depresivos o los trastornos de ansiedad, el adulto con TDAH presentan tasas más altas de los trastornos de la personalidad, en especial el trastorno límite y el trastorno antisocial de la personalidad, los trastornos de la conducta alimentaria y los TUS que los sujetos sanos de la misma edad<sup>(1,3,7)</sup>.

Tal como se aprecia en la Tabla I en la que se resumen los datos del *Nacional Comorbidity Survey*, se ha estimado que las personas con TDAH tienen un riesgo 2,7 veces mayor de desarrollar depresión, una probabilidad 3,7 veces superior de desarrollar un trastorno de ansiedad y 7,4 veces mayor

**Aproximadamente el 23% de los pacientes adolescentes y adultos que acuden a tratamiento por un TUS, presentarían además un TDAH**

**El abordaje multimodal o integral, que combina la farmacoterapia con intervenciones psicosociales como la psicoeducación, la terapia cognitivo-conductual o la terapia de familia, es considerado el tratamiento de elección en niños, adolescentes y adultos con TDAH**

riesgo de desarrollar un trastorno bipolar que lo que se esperaría en población general<sup>(8)</sup>. Así mismo, la probabilidad de desarrollar un TUS es 3 veces mayor en individuos con TDAH. De hecho, se ha calculado que aproximadamente el 23% de los pacientes adolescentes y adultos que acuden a tratamiento por un TUS, presentarían además un TDAH como evidenció una amplia revisión con meta-análisis y análisis meta-regresión que incluían 29 estudios y un total de 6.689 sujetos<sup>(9)</sup>. Además, la coexistencia de otros trastornos mentales se asocia con una mayor gravedad y cronicidad, una peor evolución clínica general de los síntomas, mayor riesgo de conductas violentas y de suicidio, junto con mayor siniestralidad y más problemas legales en pacientes con TDAH y TUS<sup>(3,7)</sup> (Tabla I).

## Tratamiento farmacológico del TDAH

El abordaje multimodal o integral, que combina la farmacoterapia con intervenciones psicosociales como la psicoeducación, la terapia cognitivo-conductual o la terapia de familia, es considerado el tratamiento de elección en niños, adolescentes y adultos con TDAH<sup>(7,10,11)</sup>. Sin embargo, el tratamiento farmacológico, con un tamaño de efecto que oscila entre 0,39 y 0,96, constituye el abordaje de primera elección, especialmente en pacientes con TDAH moderado o grave, tal como muestran diversos meta-análisis y estudios de coste-efectividad<sup>(10)</sup>.

Los fármacos para el TDAH se dividen en dos grandes grupos: estimulantes, entre los que se incluyen los derivados anfetamínicos y las formulaciones de metilfenidato, y no-estimulantes, entre los cuales están la atomoxetina y los fármacos agonistas  $\alpha$ 2A-adrenérgico guanfacina y clonidina. La atomoxetina es el único medicamento que de momento está autorizado en Europa para el tratamiento de adultos no previamente diagnosticados; sin embargo, los fármacos estimulantes son ampliamente utilizados en la práctica clínica<sup>(6)</sup>. De hecho, la guía sobre el TDAH del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) del Reino Unido recomienda el uso de lisdexamfetamina o metilfenidato como tratamiento farmacológico de primera elección en adultos con TDAH<sup>(10)</sup>. Además, los ensayos clínicos y los metaanálisis muestran claramente la eficacia y seguridad de fármacos estimulantes y no estimulantes en pacientes con TDAH de cualquier edad. En cualquier caso, la medicación es considerada como un elemento esencial en el abordaje terapéutico y que a menudo permite que otras estrategias sean más efectivas.

## Respuesta y consecuencias del tratamiento a largo plazo

Habitualmente se atribuye un importante efecto positivo a largo plazo del tratamiento del TDAH en general y de la medicación en particular sobre diversas áreas de la actividad y funcionalidad del paciente. Sin embargo, existen pocos estudios observacionales que hayan evaluado el impacto a largo plazo de la medicación, así como de la discontinuación del tratamiento. Por una parte, los datos del estudio MTA plantean dudas sobre los beneficios o la necesidad del tratamiento continuado a largo plazo, ya que observan que tras 12 a 18 años de seguimiento, los pacientes que continuaban tomando medicación estimulante, no presentaban una mayor reducción de los síntomas o un mejor funcionamiento social que aquellos que habían dejado la medicación<sup>(12)</sup>. Sin embargo, diversas revisiones sistemáticas de estudios con niños y adultos con TDAH, han evidenciado los efectos beneficiosos a largo plazo sobre los síntomas del TDAH y la funcionalidad del paciente junto con una buena tolerabilidad del tratamiento continuado con estimulantes y atomoxetina<sup>(13)</sup>. De hecho, una reciente revisión sistemática con meta-análisis de un total de 87 ensayos clínicos doble-ciego y controlados con placebo que evaluaban la eficacia de las intervenciones farmacológicas en pacientes con TDAH y evaluaba el efecto de la duración del tratamiento sobre la eficacia mediante análisis de meta-regresión, ha mostrado que todos los medicamentos para el TDAH, no solo los psicoestimulantes, se asocian con una mejoría en la gravedad de los síntomas y que la eficacia del tratamiento farmacológico se mantiene estable en el tiempo<sup>(14)</sup>.

Los análisis farmacoepidemiológicos de grandes bases de datos, como es el caso de los estudios a partir de registros nacionales en Escandinavia y o diversas bases de datos estatales de Estados Unidos o de otros países, están aportando una información muy importante sobre los efectos adversos y los posibles efectos beneficiosos a largo plazo de la medicación sobre los síntomas y la repercusión funcional y las complicaciones de este trastorno del neurodesarrollo.

Un estudio de cohortes a partir de un registro del censo danés, con 1.922.248 sujetos, de los cuales 32.061 estaban diagnosticados de TDAH y con datos de más de 32 años de seguimiento, evidenció que el TDAH se asociaba con un aumento significativo de las tasas de mortalidad (TM) por cualquier causa (5,85 y 2,21 por 10.000 personas-año en aquellos con y sin TDAH, respectivamente)<sup>(15)</sup>. Los factores asociados con la mayor TM incluían accidentes, consumo de sustancias, síntomas de inatención e impulsividad o conductas de riesgo. Además, este estudio mostró que la TM era casi tres veces superior en aquellas personas que habían sido diagnosticados en la edad adulta que en aquellas que habían sido diagnosticadas y estaban recibiendo tratamiento desde la infancia. Otro estudio a partir de la base de datos danesa, mostró que el tratamiento farmacológico del TDAH reducía hasta en un 43% el riesgo de accidentes con lesiones y hasta en un 45% las visitas al servicio de urgencias en niños con TDAH<sup>(16)</sup>. Así mismo, se ha observado que el tratamiento farmacológico para el TDAH se asocia con una reducción significativa en el riesgo de cometer algún delito, especialmente en los períodos en que se continúa tomando la medicación<sup>(17)</sup>.

Tal como ha reflejado un reciente estudio con una cohorte de 797.189 pacientes con TDAH mayores de 6 años (677.151 con medicación y 120.038 sin medicación), la incidencia de ideación o intentos de suicidio era significativamente inferior en aquellos que estaban tomando psicoestimulantes comparado con aquellos que tomaban no-estimulantes o los que no tomaban medicación (5,8 vs. 10,5 vs. 10,0 por 1000 pacientes-año)<sup>(20)</sup>.

Un área que ha recibido especial atención es la patología dual, es decir la concurrencia del TDAH con los TUS, no solo por la elevada incidencia de consumo y de trastorno por uso de las diversas sustancias adictivas en sujetos con TDAH, sino también por el potencial adictivo de los fármacos estimulantes. De hecho, una frecuente preocupación para los padres, estriba en si el uso de metilfenidato o anfetaminas en niños con TDAH se asocia con un mayor riesgo a desarrollar un TUS en la adolescencia o en la edad adulta. Sin embargo, tal como muestra una revisión sistemática con meta-análisis (con 15 estudios y 2.565), el tratamiento del TDAH en la infancia con psicoestimulantes o bien no aumentaba el consumo de drogas ni el riesgo de desarrollar un TUS, o incluso se observaba una reducción significativa en el riesgo de desarrollar una adicción en la adolescencia y edad adulta<sup>(18)</sup>. Otro meta-análisis en el que se incluyeron 14 estudios con 2360 niños y adolescentes en el que se evaluó la relación entre el tratamiento con estimulantes para el TDAH y el tabaquismo, halló que el tratamiento con psicoestimulantes reducía el riesgo de tabaquismo, siendo el tamaño del efecto mayor en los estudios en los que sí existía un uso<sup>(19)</sup>.

Un aspecto importante que debe ser considerado en relación a la continuidad del tratamiento del TDAH, es su transición entre las distintas etapas de la vida del individuo, particularmente durante la transición de la adolescencia a la edad adulta, teniendo en cuenta que se trata de la etapa de la vida del ser humano en la que suceden cambios más profundos no solo a nivel psicofísico, sino también a nivel social. Además, esta etapa coincide con la transición desde neuropediatría o psiquiatría infanto-juvenil a los servicios de psiquiatría de adulto. Durante este período es elevada la proporción de pacientes que abandonan el seguimiento y el tratamiento. Por ello, es esencial implementar programas y estrategias que permitan la optimización de los recursos terapéuticos para una mejor transición de los servicios clínicos de la infancia y adolescencia a los servicios de salud mental del adulto (NICE, 2016).

**Es esencial implementar programas y estrategias que permitan la optimización de los recursos terapéuticos para una mejor transición de los servicios clínicos de la infancia y adolescencia a los servicios de salud mental del adulto**

## Tablas y figuras

Tabla I. Razón de probabilidad (odds ratio) de desarrollar otro trastorno mental en personas con TDAH en comparación con la población general

Trastorno mental comórbido en los últimos 12 meses	Odds Ratio*	95%CI
<b>Trastornos del ánimo</b>		
Trastorno depresivo mayor	2,7	1,5-4,9
Distimia	7,5	3,8-15,0
Trastorno bipolar	7,4	4,6-12,0
<b>Trastornos de ansiedad</b>		
Algún trastorno de ansiedad	3,7	2,4-5,5
Trastorno de ansiedad generalizada	3,2	1,5-6,9
Trastornos por estrés post-traumático	3,9	2,1-7,3
Fobia social	4,9	3,1-7,6
Trastorno obsesivo compulsivo	1,5	0,2-9,4
<b>Trastornos por uso de sustancias</b>		
Algún trastorno por uso de sustancias	3,0	1,4-6,5
Dependencia de alcohol	2,8	0,8-9,8
Dependencia de drogas	7,9	2,3-27,3

\*Basado en análisis de regresión logística de multivarianza.

Adaptado a partir de los datos del National Comorbidity Survey Replication de Kessler et al, 2006<sup>(8)</sup>.

## Bibliografía

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. Arlington, VA, American Psychiatric Publishing, 2013.
2. Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 1-23.
3. Martínez-Raga J, Ferreros A, Knecht C, de Alvaro R, Carabal E. Attention-deficit hyperactivity disorder medication use: factors involved in prescribing, safety aspects and outcomes. *Ther Adv Drug Saf* 2017; 8:87-99.
4. Posner J, Polanczyk GV, Sonuga-Barke E. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2020; 395(10222):450-462.
5. Magnin E, Maurs C. Attention-deficit/hyperactivity disorder during adulthood. *Rev Neurol (Paris)* 2017; 173(7-8):506-515.
6. Franke B, Michelini G, Asherson P, et al. Live fast, die young? A review on the developmental trajectories of ADHD across the lifespan. *Eur Neuropsychopharmacol* 2018; 28: 1059-88.
7. Canadian ADHD Resource Alliance (CADDRA): *Canadian ADHD Practice Guidelines, Fourth Edition*, Toronto ON; CADDRA, 2018.
8. Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 716-23.
9. Van Emmerik-van Oortmerssen K, van de Glind G, van den Brink W, Smit F, Crunelle CL, Swets M, Schoevers RA. Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in substance use disorder patients: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Drug Alcohol Depend* 2012; 122:11-9.
10. National Collaborating Centre for Mental Health. *Attention deficit hyperactivity disorder: Diagnosis and management. NICE guideline 87 (NG87)*. Published: 14 March 2018.
11. Kooij JJS, Bijlenga D, Salerno L, et al. Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. *Eur Psychiatry* 2018; 56: 14-34.
12. Swanson JM, Arnold LE, Molina BSG, Sibley MH, Hechtman LT, Hinshaw SP, et al. Young adult outcomes in the follow-up of the multimodal treatment study of attention-deficit/hyperactivity disorder: symptom persistence, source discrepancy, and height suppression. *J Child Psychol Psychiatry* 2017; 58:663-678.
13. Fredriksen M, Peleikis DE. Long-term pharmacotherapy of adults with attention deficit hyperactivity disorder: A literature review and clinical study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2016; 118:23-31.
14. Castells X, Ramon M, Cunill R, Olivé C, Serrano D. Relationship between treatment duration and efficacy of pharmacological treatment for ADHD: A meta-analysis and meta-regression of 87 Randomized Controlled Clinical Trials. *J Atten Disord* 2020 Feb 20:1087054720903372. [Epub ahead of print].

15. Dalsgaard S, Østergaard SD, Leckman JF, Mortensen PB, Pedersen MG. Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. *Lancet* 2015a; 385(9983):2190-6.
16. Dalsgaard S, Leckman JF, Mortensen PB, Nielsen HS, Simonsen M. Effect of drugs on the risk of injuries in children with attention deficit hyperactivity disorder: a prospective cohort study. *Lancet Psychiatry* 2015b; 2:702-709.
17. Mohr-Jensen C, Müller Bisgaard C, Boldsen SK, Steinhausen HC. 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* 2019; 58:443-452.
18. Humphreys KL, Eng T, Lee SS. Stimulant medication and substance use outcomes: a meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2013; 70:740-9.
19. Schoenfelder EN, Faraone SV, Kollins SH. Stimulant treatment of ADHD and cigarette smoking: a meta-analysis. *Pediatrics* 2014; 133:1070-80.
20. Siffel C, DerSarkissian M, Kponee-Shovein K, Spalding W, Gu YM, Cheng M, Duh MS. Suicidal ideation and attempts in the United States of America among stimulant-treated, non-stimulant-treated, and untreated patients with a diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Affect Disord* 2020; 266:109-119.

## PREGUNTAS TIPO TEST

### 1. Sobre la epidemiología del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) en adultos, ¿cuál de las siguientes afirmaciones no es correcta?:

- a) Aunque durante mucho tiempo se ha considerado a este trastorno limitado a la edad pediátrica, desde hace décadas se ha reconocido su persistencia en la edad adulta.
- b) Estudios longitudinales, se ha estimado que el 60-85% de niños con TDAH continúan cumpliendo criterios en la adolescencia y en un 40-60% el trastorno persiste en la edad adulta.
- c) Los varones presentan mayores tasas de los denominados trastornos "externalizantes" (trastornos de conducta, trastornos por uso de sustancias, trastorno bipolar), mientras que las chicas presentan con mayor frecuencia los llamados trastornos "internalizantes".
- d) Ninguna es cierta.

### 2. Sobre la comorbilidad del TDAH en adultos, ¿cuál de las siguientes afirmaciones no es correcta?:

- a) Al menos un 60-80% de pacientes con TDAH presenta otro trastorno psiquiátrico comórbido.
- b) No se ha demostrado que los problemas con la justicia sean mayores en adultos con TDAH que en población normal.
- c) La coexistencia de otros trastornos mentales se asocia con una mayor gravedad y cronicidad.
- d) Se ha descrito peor evolución clínica general de los síntomas, mayor riesgo de conductas violentas y de suicidio, junto con mayor siniestralidad.

### 3. En cuánto al tratamiento del TDAH en adultos, ¿cuál de las siguientes afirmaciones no es correcta?:

- a) El abordaje multimodal o integral, que combina la farmacoterapia con intervenciones psicosociales como la psicoeducación, la terapia cognitivo-conductual o la terapia de familia, es considerado el tratamiento de elección en niños, adolescentes y adultos con TDAH.
- b) Diversas revisiones sistemáticas de estudios con niños y adultos con TDAH han evidenciado los efectos beneficiosos a largo plazo sobre los síntomas del TDAH y la funcionalidad del paciente junto con una buena tolerabilidad del tratamiento continuado con estimulantes y atomoxetina.
- c) Los factores asociados con la mayor Tasa de Mortalidad (TM) incluían accidentes, consumo de sustancias, síntomas de inatención e impulsividad o conductas de riesgo. Además, este estudio mostró que la TM era casi tres veces superior en aquellas personas que habían sido diagnosticados en la edad adulta que en aquellas que habían sido diagnosticadas y estaban recibiendo tratamiento desde la infancia.
- d) Todas son ciertas.

Respuestas en la página 166