

Beatriz Martínez-Núñez<sup>1,3</sup>  
Javier Quintero<sup>2,3</sup>

# Actualización del estudio del Tratamiento Multimodal en TDAH (MTA): dos décadas de aprendizajes

<sup>1</sup>Servicio de Psiquiatría y Psicología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid

<sup>2</sup>Servicio de Psiquiatría y Psicología. Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid

<sup>3</sup>Psikids. Centro especializado en psicología y psiquiatría para niños y adolescentes, Madrid

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) se enmarca dentro de los trastornos del neurodesarrollo<sup>1</sup> y consiste en un patrón persistente de inatención, hiperactividad y/o impulsividad que interfiere con el funcionamiento o el desarrollo de la persona que lo padece. Es un trastorno que se encuentra presente desde la infancia y el tratamiento de estos pacientes debe ser multimodal, y debe incluir a médicos, terapeutas, profesores y padres<sup>2</sup>.

La elección de un tratamiento farmacológico ajustado a las necesidades específicas del paciente, permite optimizar los resultados de los programas de intervención. En 1997 el Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH, por sus siglas en inglés) inicia el estudio de tratamiento multimodal del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (MTA según sus siglas en inglés) y éste constituye un hito en la historia de la investigación del tratamiento en la psicopatología infantil. Se trata del mayor estudio longitudinal de este tipo, con datos de seguimiento hasta nuestros días. En el presente artículo de revisión se revisan las evidencias clínicas existentes acerca de los resultados del MTA desde los años noventa hasta la fecha actual.

**Palabras clave:** Trastorno Déficit Atención/Hiperactividad (TDAH), MTA, Seguimiento

*Actas Esp Psiquiatr* 2019;47(1):16-22

## Update the Multimodal Treatment of ADHD (MTA): twenty years of lessons

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder<sup>1</sup> and consists in a persistent pattern of inattention and / or hyperactivity - impulsivity that interferes with the functioning or development of the person who suffers from it. Because it is a disorder that is

present since childhood, the treatment of these patients should be multimodal, and it should include doctors, therapists, teachers and parents<sup>2</sup>.

The choice of a pharmacological treatment adjusted to the specific needs of the patient optimizes the results of the intervention programs. In 1997, the National Institute of Mental Health (NIMH) started the study of multimodal treatment of attention deficit hyperactivity disorder (MTA), and this constitutes a landmark in the history of treatment research in child psychopathology. MTA is the largest study of its kind ever undertaken. In the present article we intend to review the existing clinical evidence about the results of the MTA from the nineties to the current date.

**Keywords:** Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD), MTA, Follow-up

## INTRODUCCIÓN

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad, es uno de los trastornos más frecuentes de los que pueden afectar a la salud mental de los menores, con prevalencias entorno al 5,3-7,1%<sup>3</sup> de los niños en edad escolar. Más allá de la interferencia de los síntomas nucleares del trastorno (déficit de atención, hiperactividad e impulsividad), encontramos que las diferentes comorbilidades y el entorno psicosocial son factores de riesgo en la evolución del trastorno del TDAH<sup>3</sup>.

En la actualidad existe el consenso, recogido en la principales Guías de práctica clínica, de definir el abordaje multimodal como el *gold-standard* de tratamiento para el TDAH, unas pautas de actuación que incorporen el tratamiento farmacológico junto con otras medidas, definidas en función de las necesidades particulares de cada caso<sup>4</sup>, dinámica que tiene su pilar en el estudio MTA (estudio multimodal de tratamiento de niños con TDAH)<sup>5</sup>.

Correspondencia:  
Beatriz Martínez-Núñez  
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús  
Avd. Menéndez Pelayo, 65  
28009 Madrid  
Correo electrónico: beamartinezn@gmail.com

En el presente artículo de revisión concentramos la evidencia científica existente sobre los resultados del estudio MTA, que a día de hoy sigue siendo el trabajo fundamental y marca el *gold-standard* en lo que al tratamiento del TDAH se refiere. Analizamos no sólo los resultados tras la finalización de la fase experimental sino a lo largo de estos casi veinte años desde la finalización de la misma.

## METODOLOGÍA DE LA REVISIÓN

Para la redacción de este artículo, se realiza una búsqueda en *PubMed*<sup>®</sup> con los términos de búsqueda "MTA, ADHD". De los 141 artículos que encontramos con estos criterios, se seleccionan todos los artículos publicados desde 1997 por el "MTA Cooperative Group" y aquellos que incluyen la publicación del análisis de resultados finales durante el seguimiento de dicho estudio (24 artículos originales).

## DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

El estudio MTA<sup>5,6</sup> (estudio multimodal de tratamiento de niños con TDAH) fue iniciado por el Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH, por sus siglas en inglés) en 1997 con la intención de evaluar las diferentes opciones de tratamiento disponibles para el TDAH entonces. Inicialmente se trató de un estudio longitudinal multicéntrico durante 14 meses de seguimiento, donde participaron un total de 579 niños (en la muestra final) todos con el diagnóstico de TDAH, en un rango de edad de 7 a 10 años (media de edad 8,5 años). La población del estudio procede de diferentes lugares (escuelas, consultas pediátricas y centros de salud mental) por tratarse de seis equipos multidisciplinares que participan en el estudio y se incluyen también pacientes con trastornos comórbidos: trastorno de conducta, trastorno oposicionista desafiante y trastorno de ansiedad.

Los sujetos fueron randomizados en cuatro grupos de seguimiento: A: Metilfenidato de liberación inmediata (tres tomas al día) controlado desde equipo investigador, seguimiento estrecho. B: Tratamiento conductual intensivo. C: Tratamiento combinado (opciones a y b juntas). D: Tratamiento habitual en la comunidad (que hacía las funciones de grupo control)<sup>5,6</sup>.

Durante los 14 meses de tratamiento, los pacientes fueron evaluados mensualmente aplicando una batería de exploraciones psicométricas con el objetivo de medir las siguientes variables: síntomas nucleares de TDAH, síntomas de ansiedad y estado anímico, síntomas de agresividad y oposicionismo, valorar la relación padres / hijos y el rendimiento académico<sup>6</sup>.

## SEGUIMIENTO TRAS 14 MESES

Al finalizar la fase experimental del MTA, se observó que en los cuatro grupos hubo una reducción significativa de los

síntomas, siendo los grupos A y C los que resultaron estadísticamente superiores en cuanto al control de los síntomas nucleares del trastorno y en los síntomas de tipo conducta oposicionista/desafiante<sup>8</sup>. El tratamiento combinado no supuso una mejora significativa de los síntomas frente al manejo farmacológico en monoterapia, pero sí permitió la reducción de la dosis del fármaco al adyudar la intervención conductual. Además, se observó mayor nivel de satisfacción de padres y profesores en la línea de tratamiento combinado, así como una mejora de las habilidades sociales de los niños. Si analizamos los resultados del grupo combinado respecto a los sujetos que sólo recibieron el tratamiento conductual, vemos mejoría en la agresividad y en los síntomas internalizantes valorados por los padres, así como en el rendimiento escolar en lectura. En los casos de comorbilidad con síntomas de ansiedad y de agresividad, el tratamiento combinado fue superior a los demás alternativas<sup>9</sup>. No obstante, estos resultados no implican que la intervención conductual no pueda realizarse en monoterapia para el TDAH en algunas situaciones clínicas, tal y como recomiendan las principales Guías Clínicas<sup>10,11</sup>.

Una vez finalizada la fase experimental de 14 meses, el MTA se convirtió en un estudio de seguimiento "natural". Los equipos que colaboraron en este estudio ya no proveían a las familias del tratamiento, si no que eran éstas las que libremente decidían que tratamiento escoger, o cuál podían costear. Es por eso que algunos niños que originariamente fueron asignados a tratamiento farmacológico exclusivo o a tratamiento combinado continuaron tomando medicación, mientras otros dejaron de tomarla, y otros que inicialmente sólo recibieron terapia conductual o tratamiento en la comunidad empezaron a tomar medicación, a pesar de que previamente no lo habían hecho. Aun así, es interesante conocer la evolución de estos niños desde aquella primera intervención<sup>12</sup>.

## SEGUIMIENTO TRAS 24 MESES

Pasados 10 meses de la finalización de la fase de intervención, encontramos que los niños que habían sido asignados inicialmente a los grupos de manejo con medicación o al tratamiento combinado mantenían mayor mejora en los síntomas nucleares del TDAH que aquellos niños en los otros dos grupos (B y D), pero la diferencia observada era menor que tras finalizar la fase de 14 meses.

Es probable que la mejoría que continuaban presentando los grupos A y C se debía a que la mayoría de las familias continuaron con el tratamiento farmacológico controlado<sup>13</sup>, mientras que se observó que la reducción de la ventaja en el efecto ocurría cuando se detenía el uso del mismo. Por otro lado, algunos niños que al inicio sólo recibieron terapia conductual, tras los primeros 14 meses de tiempo de estudio,

comenzaron a tomar el tratamiento farmacológico, lo que se atribuye como la razón de la mejoría a los 24 meses<sup>14</sup>.

Fue interesante descubrir a los 24 meses, que aquellos pacientes que habían recibido terapia conductual no presentaron un inicio temprano de problemas relacionados con el uso de sustancias (alcohol, tabaco y cannabis), independientemente de que se usara medicación o no<sup>15</sup>.

Los niños incluidos en los grupos que recibieron tratamiento farmacológico (A y C) crecieron significativamente menos que aquellos que fueron asignados al tratamiento conductual durante los primeros 14 meses. Sin embargo, si observamos los resultados a los 24 meses, esta diferencia en la talla queda disipada entre los diferentes grupos asignados al azar<sup>16</sup>.

## SEGUIMIENTO A LOS 36 MESES

A los 3 años participaron 485 de los 579 (83,9%) inicialmente incluidos. Los pacientes en este punto contaban con un rango de edad de 10 a 13 años (media de 11,9 años). Tras aproximadamente dos años de la finalización de la fase experimental, se habían diluido las diferencias significativas en los síntomas nucleares de TDAH entre los grupos originales.

La pérdida de la ventaja del efecto de aquellos grupos que se habían mostrado superiores, se podría relacionar con la propia en los síntomas del TDAH en relación a la edad, cambios en la intensidad del tratamiento seguido o incluso la suspensión total de los tratamientos indicados inicialmente<sup>17</sup>.

Además, se establece un grupo de comparación externo de niños sin TDAH, que serán compañeros de los niños del estudio. Así este grupo control, servirá para establecer comparaciones en los posteriores estudios de seguimiento (MTA n=487; Control n=272)<sup>18</sup>.

A los 36 meses encontramos un hallazgo que podría resultar inusual, y es que aquellos niños que tomaron tratamiento farmacológico entre los 24 y los 36 meses, empeoraron ligeramente (aunque no de forma significativa) a los 36 meses respecto a aquellos que no tomaron medicación (obtuvieron peores resultados académicos). Este patrón se podría explicar desde el hecho de que son los casos más graves, y aquellos sin tendencia a mejorar, los que mantienen el uso de la medicación. Sin embargo, aquellos casos donde el paciente mejoraba, abandonaba con mayor frecuencia el tratamiento. No obstante, no se pudo demostrar que la selección personal del tratamiento fuera un factor significativo operando en esta relación<sup>17</sup>.

Sí que es cierto que, si analizamos la población del estudio MTA, respecto a la población control, sí que encon-

tramos que estos niños tienen un mayor riesgo de delincuencia y consumo temprano de sustancias<sup>18</sup>. A los 36 meses de seguimiento, no se encontró que este hallazgo estuviera más relacionado con ninguno de los grupos originales de tratamiento aleatorizado. Sin embargo, de cara a la práctica clínica, esto subraya la necesidad de un control continuo de estos resultados a medida que los niños ingresan en la adolescencia. Los padres de los niños con TDAH deben estar informados sobre este riesgo y las estrategias para mejorar la supervisión y minimizar las influencias negativas<sup>19</sup>.

Respecto al patrón general de cambio en los síntomas nucleares de TDAH, con el paso del tiempo sí se evidenció un cambio en la severidad promedio de los mismos de acuerdo a la maduración, pero no al mismo nivel que el resto de compañeros de clase sin TDAH (grupo control). Esto quiere decir que, aunque los síntomas del TDAH fueron mejorando con el tiempo, en promedio, los niños del estudio MTA no se "normalizaron"<sup>20-22</sup>.

Aunque atendiendo a los grupos asignados inicialmente, no se encontraron diferencias significativas en la estatura de los pacientes a los 24 ni a los 36 meses, sí que observamos diferencias cuando examinamos los efectos de la medicación sobre el crecimiento. Para hacer este análisis nos basamos en la adherencia al tratamiento farmacológico: uso consistente de la medicación, medicación inconsistente o ninguna medicación en los tres años completos<sup>23</sup>.

El primer hallazgo en este aspecto es que los niños del grupo que nunca fue tratado con medicación, alcanzaron una estatura mayor a la del promedio nacional y eran más altos incluso que sus compañeros no TDAH (grupo control) en todos los periodos evaluados. El segundo hallazgo fue que la medicación retrasó levemente el crecimiento en aquellos pacientes que no la tomaban anteriormente (no asignados en el periodo experimental al grupo de tratamiento farmacológico, A o C), pero sí lo hicieron tras los 14 meses. Éstos crecieron  $\frac{3}{4}$  de pulgada (1,9 cm) menos que aquellos que nunca recibieron medicación. El tercer hallazgo fue en aquellos que tomaron medicación durante todo el seguimiento del MTA, presentaron una estatura por debajo de la media durante todas las evaluaciones. Al hablar de promedios, cada niño podría presentar diferente retraso en el crecimiento a nivel individual<sup>23</sup>.

## RESULTADOS 6 Y 8 AÑOS DESPUÉS

Si analizamos los resultados de estos pacientes a los 6 y los 8 años de seguimiento (rango de edad de 13 a 18 años), la continuidad de la muestra del grupo MTA es del 78% y del 75% respectivamente, en relación a la n inicial. En ambos hitos temporales, no se obtienen diferencias intergrupales significativas en los síntomas nucleares de TDAH

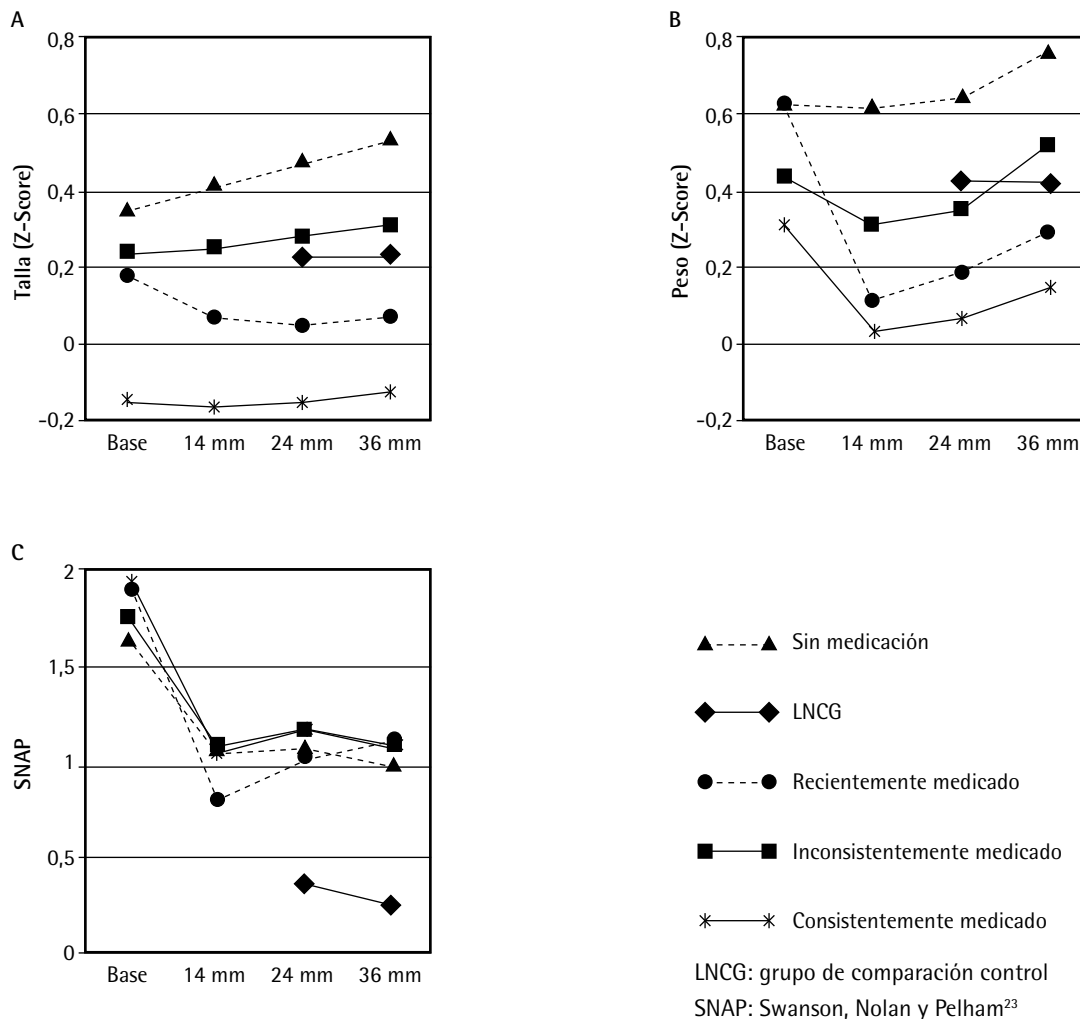


Figura 1

Perfiles del grupo naturalístico que muestran medidas estandarizadas de tamaño (altura [A] y peso [B]) y eficacia (calificaciones promedio en SNAP [C]). Se muestran los cuatro subgrupos formados sobre la base de historia de uso de medicación antes del MTA (línea de base), al final de la fase de tratamiento con MTA (14 meses), en el primer seguimiento (24 meses) y en el segundo seguimiento (36 meses)

y así como tampoco en las nuevas variables que se analizaron, por ejemplo: calificaciones obtenidas en la escuela, arrestos, hospitalizaciones psiquiátricas y otros resultados clínicamente relevantes. El uso de medicación disminuyó en un 62% después de la prueba controlada de 14 meses, pero ajustarse a esto no modificó los resultados. La trayectoria de síntomas del TDAH en los primeros 3 años predijo el 55% de los resultados<sup>24</sup>.

La muestra del grupo control, compañeros de clase no TDAH, a los 6 años correspondía al 87% de la n reclutada para el seguimiento inicialmente y era del 90% a los 8 años.

Los participantes del MTA obtuvieron peores resultados que este grupo de comparación normativo local en el 91% de las variables evaluadas<sup>24</sup>.

### RESULTADOS HASTA 16 AÑOS DESPUÉS

Contamos con datos analizados a los 10, 12, 14 y 16 años después del inicio del estudio (edad promedio de 24,7 años a los 16 años después del inicio del estudio) de 476 participantes con del grupo MTA inicial y 241 compañeros del grupo control. Los participantes se agrupan de acuerdo

a la persistencia de los síntomas según criterios de TDAH del adulto del DSM-5. La tasa de persistencia de los síntomas bajo esta definición fue del 50% (n=226), con el 50% restante de asintomáticos (n=227). A su vez se compararon con el grupo control no TDAH teniendo en cuenta que se excluyeron 23 casos por falta de los reportes de los familiares<sup>25</sup>.

Se realiza un análisis de comparación ortogonal entre los grupos mencionados. Así se analiza primero las siguientes variables: finalización de la educación secundaria, despidos/abandono de un trabajo, los ingresos actuales, beneficiario de desempleo y comportamientos sexuales de riesgo. En todas las mediciones el patrón del grupo control fue el que obtenía mejores resultados, seguido del grupo TDAH asintomático y finalmente el de los TDAH con persistencia de síntomas. En un segundo análisis de resultados emocionales (labilidad emocional, neuroticismo, trastorno de ansiedad y trastornos del estado de ánimo) y de consumo de sustancias<sup>25,26</sup>, el grupo control y el TDAH sin síntomas no difirieron, pero a ambos les fue mejor que al TDAH con síntomas persistentes. En el tercer patrón analizado, en relación a estancias en la cárcel (poco frecuente), y trastorno por consumo de alcohol (común), las diferencias grupales no fueron significativas. El grupo de TDAH (MTA inicial) tuvo 10 muertes en comparación con una en el control<sup>25</sup>.

Además, con la intención de analizar si existen factores en la infancia que se relacionen con la persistencia de la sintomatología en la edad adulta, se realiza un análisis retrospectivo en 453 participantes (edad media= 25 años) del estudio MTA. Relacionan Cociente Intelectual en la infancia, número total de comorbilidades, prácticas parentales percibidas por los niños, relaciones padre-hijo percibidas por los niños, problemas de salud mental parentales, problemas maritales de los padres, niveles de ingresos familiares y educación de los padres al inicio del estudio (edad promedio 8 años en los participantes). La persistencia del TDAH en adultos se definió utilizando los criterios del DSM-5, así como las puntuaciones promedio de síntomas de TDAH en la Escala de TDAH para Adultos de Conners (CAARS). Así determinaron que los predictores infantiles más importantes y significativos de la persistencia de los síntomas del TDAH en adultos fueron: la gravedad inicial del síntoma del TDAH, la existencia de comorbilidades y problemas de salud mental en los padres. El resto de variable mostraron ninguna asociación con la persistencia de los síntomas del TDAH en adultos<sup>27</sup>.

También se realizó un cribado de síntomas psicóticos a los 6, 8, 10, 12, 14 y 16 años de seguimiento en un grupo de 509 participantes en el MTA (88% de la muestra original) y se comparó con 276 participantes del grupo control (96% de la muestra original). Estos datos estuvieron disponibles con una edad media de 25,1 en grupo MTA y 24,6 años en el grupo control al año 16. Además, se tuvieron en cuenta asociaciones entre el cribado positivo y el consumo de alco-

hol u otras sustancias. Se detectaron síntomas positivos en el cribado en 26 pacientes del grupo MTA (5%) y 11 del grupo control (4%), aunque la mayoría de los síntomas psicóticos fueron transitorios. La prevalencia de síntomas psicóticos (confirmados por el especialista) fue del 1,1% en el MTA y 0,7% en el control. Se registró un mayor uso de cannabis en los que dieron positivo en el cribado de clínica psicótica, así como en aquellos confirmados posteriormente<sup>28</sup>. No hubo evidencia de que el TDAH aumentara el riesgo de síntomas psicóticos, mientras que el consumo de cannabis se asoció con una mayor probabilidad de experimentar síntomas psicóticos<sup>28</sup>.

En la evaluación final de la altura (tras 16 años del inicio del MTA) se comparó al 88% de la muestra inicial de los pacientes con TDAH y al 92,1% de la primera muestra del grupo de comparación normativo local. Se encontró que el grupo TDAH fue estadísticamente significativamente más bajo que el control ( $p < 0,01$ ,  $d = 0,21$ ), pero con una relevancia clínica relativa, observándose una diferencia de  $1,29 \pm 0,55$  cm. Además, dentro del grupo TDAH, se observó de forma significativa una talla menor dentro del grupo consistentemente medicado respecto a los inconsistentes<sup>29</sup>.

## DISCUSIÓN

El MTA es uno de los principales estudios relativos al tratamiento del TDAH, y ha sido clave en definir el abordaje multimodal como el *gold-standard*. De este proyecto surgieron hallazgos importantes, como atestiguan los artículos mencionados en la presente revisión. Los hallazgos del MTA a los 24 meses de seguimiento son concordantes con otros estudios que han concluido que la medicación estimulante para el TDAH es altamente efectiva<sup>30,31</sup>. La superioridad del efecto con el tratamiento con medicación en el MTA a los 14 meses sigue siendo evidente a los 24 meses de seguimiento. Más allá de los 24 meses, no se pueden extraer conclusiones con confianza respecto al efecto de la medicación porque el estudio MTA se diseñó con unos objetivos concretos y una metodología acorde a esos objetivos. Sería necesario un diseño distinto para probar el efecto de los tratamientos en periodos más largos de tiempo. No obstante, esto no quiere decir que los hallazgos longitudinales a partir de los 14 meses de finalizada la fase de intervención del MTA no tengan valor clínico. La realidad es que, a partir de ese momento, el MTA se convierte en un estudio naturalístico del que podemos extraer importantes conclusiones para el manejo de los pacientes con TDAH en la práctica clínica habitual como hemos visto en esta revisión.

Es importante resaltar el notable riesgo de desarrollo de comorbilidades asociadas al TDAH, como se han encontrado en otros trabajos<sup>32</sup> ya que de estos trabajos se puede deducir que el TDAH supone un riesgo evolutivo para el desarrollo de

complicaciones o comorbilidades durante todo su desarrollo si los comparamos con los niños sin TDAH del grupo control. Entre los problemas más relevantes durante el seguimiento de los pacientes del MTA sabemos que el uso de sustancias es más frecuente en adultos jóvenes con TDAH en la infancia y esto se acompaña de una mayor exposición inicial a una edad temprana y una progresión ligeramente más rápida del consumo. La prevención temprana y el cribado serían críticos antes de la escalada a niveles intratables. Por eso, es importante el acompañamiento clínico de estos pacientes en el curso longitudinal de su trastorno, sabiendo adaptar el tratamiento y anticipar las complicaciones que puedan surgir.

No hubo evidencia de que el TDAH aumentara el riesgo de síntomas psicóticos. Tanto en el grupo TDAH como en el grupo normativo de control, el consumo de cannabis fue el factor que se asoció con una mayor probabilidad de experimentar síntomas psicóticos.

Además, los hallazgos prospectivos señalan que la gravedad inicial de los síntomas del TDAH, los problemas de salud mental de sus padres y la existencia de comorbilidad correlacionan con la persistencia de los síntomas del TDAH en la edad adulta. Abordar estas áreas desde el principio podría ayudar a reducir la persistencia sintomática, la disfuncionalidad y los problemas de funcionamiento del TDAH en los adultos. Otros estudios encuentran variables emocionales como predictoras de la calidad de vida y de la persistencia de la clínica, en los pacientes con TDAH cuando llegan a la edad adulta<sup>33</sup>.

En lo relativo a la seguridad y efectos adversos, el MTA añade datos de seguridad del uso del metilfenidato a largo plazo. Según los resultados descritos, el uso continuo de medicación estimulante podría tener como resultado, en promedio, una reducción en la talla final esperada de  $1,29 \pm 0,55$  cm en los seguimientos a largo plazo<sup>29</sup>. Desde el punto de vista clínico y situado en el cociente riesgo beneficio, parece asumible el impacto sobre la talla, teniendo en cuenta otros riesgos asociados al TDAH.

El MTA nos ha enseñado a pensar a largo plazo con el TDAH, a que el tratamiento que puede ser efectivo hoy, no tiene porqué serlo en unos años. De ahí la importancia del seguimiento a largo plazo de los pacientes con TDAH y si bien, se mantiene el abordaje multimodal como el abordaje ideal, las pautas farmacológicas y objetivos han de individualizarse en función de las necesidades de cada paciente y cada momento evolutivo. Además también subraya la importancia de hacer un diagnóstico precoz y de pautar un tratamiento eficaz e individualizado basándose en la situación de cada paciente con el fin de evitar riesgos mayores en la edad adulta.

#### CONFLICTO DE INTERESES

BMN: No cuenta con conflicto de intereses.

JQ: Ha participado como ponente o consultor para Lilly, Shire, MSD, Janssen y Ferrer, ha recibido becas o ayudas a la investigación de ISCIII y Otsuka.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.
2. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP). American Academy of Child and Adolescent Psychiatry Official Action. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(7):896-921.
3. Quintero J, Ramos-Quiroga JA, Sebastián JS, Montañés F, Fernández-Jaén A, Martínez-Raga J, et al. Health care and societal costs of the management of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder in Spain: a descriptive analysis. *BMC Psychiatry*. 2018 Feb 8;18(1):40.
4. Sikirica V, Flood E, Dietrich CN, Quintero J, Harpin V, Hodgkins P, et al. Unmet needs associated with attention-deficit/hyperactivity disorder in eight European countries as reported by caregivers and adolescents: results from qualitative research. *Patient*. 2015 Jun;8(3):269-81.
5. The MTA Cooperative Group. Moderators and mediators of treatment response for children with attention-deficit/hyperactivity disorder: the Multimodal Treatment Study of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56:1088-96.
6. The MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56:1073-86.
7. Greenhill LL, Swanson JM, Vitiello B, Davies M, Clevenger W, Wu M, et al. Impairment and Department Responses to Different Methylphenidate Doses in Children With ADHD: The MTA Titration Trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001 Feb;40(2):180-7.
8. Swanson JM, Kraemer HC, Hinshaw SP, Arnold LE, Conners CK, Abikoff HB, et al. Clinical relevance of the primary findings of the MTA: success rates based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001 Feb;40(2):168-79.
9. Jensen PS, Hinshaw SP, Kraemer HC, Lenora N, Newcorn JH, Abikoff HB, et al. ADHD Comorbidity Findings From the MTA Study: Comparing Comorbid Subgroups. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001 Feb;40(2):147-58.
10. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre las Intervenciones Terapéuticas en el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH). Guía de Práctica Clínica sobre las Intervenciones Terapéuticas en el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS); 2017 Guías de Práctica Clínica en el SNS.
11. Conners CK, Epstein JN, March SS, Angold A, Wells KC, Klaric J, et al. Multimodal treatment of ADHD in the MTA: an alternative outcome analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40:159-67.
12. Boyle MH, Jadad AR. Lessons from Large Trials: The MTA Study as a Model for Evaluating the Treatment of Childhood Psychiatric Disorder. *Can J Psychiatry*. 1999 Dec;44(10):991-8.
13. Epstein JN, Conners CK, Hervev AS, Tonev ST, Arnold LE, Abikoff HB, et al.; MTA Cooperative Study Group. Assessing medication

- effects in the MTA study using neuropsychological outcomes. *J Child Psychol Psychiatry*. 2006 May;47(5):446-56.
14. Jensen PS, Hinshaw SP, Swanson JM, Greenhill LL, Conners CK, Arnold LE, et al. Findings from the NIMH Multimodal Treatment Study of ADHD (MTA): implications and applications for primary care providers. *J Dev Behav Pediatr*. 2001 Feb;22(1):60-73.
  15. MTA Cooperative Group. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2004 Apr;113(4):754-61.
  16. MTA Cooperative Group. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: changes in effectiveness and growth after the end of treatment. *Pediatrics*. 2004 Apr;113(4):762-9.
  17. Jensen PS, Arnold LE, Swanson JM, Vitiello B, Abikoff HB, Greenhill LL, et al. 3-year follow-up of the NIMH MTA study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007 Aug;46(8):989-1002.
  18. Molina BS, Hinshaw SP, Eugene Arnold L, Swanson JM, Pelham WE, Hechtman L, et al.; MTA Cooperative Group. Adolescent Substance Use in the Multimodal Treatment Study of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) (MTA) as a Function of Childhood ADHD, Random Assignment to Childhood Treatments, and Subsequent Medication. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013 March;52(3):250-63.
  19. Molina BS, Flory K, Hinshaw SP, Greiner AR, Arnold LE, Swanson JM, et al. Delinquent behavior and emerging substance use in the MTA at 36 months: prevalence, course, and treatment effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007 Aug;46(8):1028-40.
  20. Swanson J, Arnold LE, Kraemer H, Hechtman L, Molina B, Hinshaw S, et al.; MTA Cooperative Group. Evidence, interpretation, and qualification from multiple reports of long-term outcomes in the Multimodal Treatment study of Children With ADHD (MTA): part I: executive summary. *J Atten Disord*. 2008 Jul;12(1):4-14.
  21. Swanson J, Arnold LE, Kraemer H, Hechtman L, Molina B, Hinshaw S, et al.; MTA Cooperative Group. Evidence, interpretation, and qualification from multiple reports of long-term outcomes in the Multimodal Treatment Study of children with ADHD (MTA): Part II: supporting details. *J Atten Disord*. 2008 Jul;12(1):15-43.
  22. Swanson JM, Hinshaw SP, Arnold LE, Gibbons RD, Marcus S, Hur K, et al. Secondary Evaluations of MTA 36-Month Outcomes: Propensity Score and Growth Mixture Model Analyses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007 Aug;46(8):1003-14.
  23. Swanson JM, Elliott GR, Greenhill LL, Wigal T, Arnold LE, Vitiello B, et al. Effects of Stimulant Medication on Growth Rates Across 3 Years in the MTA Follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007 Aug;46(8):1015-27.
  24. Molina BS, Hinshaw SP, Swanson JM, Arnold LE, Vitiello B, Jensen PS, et al.; MTA Cooperative Group. The MTA at 8 years: prospective follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009 May;48(5):484-500.
  25. Hechtman L, Swanson JM, Sibley MH, Stehli A, Owens EB, Mitchell JT, et al.; MTA Cooperative Group. Functional Adult Outcomes 16 Years After Childhood Diagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: MTA Results. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016 Nov;55(11):945-52.
  26. Molina BSG, Howard AL, Swanson JM, Stehli A, Mitchell JT, Kennedy TM, et al. Substance use through adolescence into early adulthood after childhood-diagnosed ADHD: findings from the MTA longitudinal study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2018 Jun;59(6):692-702.
  27. Roy A, Hechtman L, Arnold LE, Sibley MH, Molina BS, Swanson JM, et al.; MTA Cooperative Group. Childhood Factors Affecting Persistence and Desistence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Adulthood: Results From the MTA. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016 Nov;55(11):937-44.
  28. Vitiello B, Perez Algorta G, Arnold LE, Howard AL, Stehli A, Molina BS. Psychotic Symptoms in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: An Analysis of the MTA Database. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017 Apr;56(4):336-43.
  29. Swanson JM, Arnold LE, Molina BSG, Sibley MH, Hechtman LT, Hinshaw SP, et al.; MTA Cooperative Group. 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 Jun;58(6):663-78.
  30. Spencer TJ, Faraone SV, Biederman J, Lerner M, Cooper KM, Zimmerman B; Concerta Study Group. Does Prolonged Therapy with a Long-Acting Stimulant Suppress Growth in Children with ADHD? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 May;45(5):527-37.
  31. Charach A, Figueroa M, Chen S, Ickowicz A, Schachar R. Stimulant Treatment Over 5 Years: Effects on Growth. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Apr;45(4):415-21.
  32. Hodgkins P, Setyawati J, Mitra D, Davis K, Quintero J, Fridman M, et al. Management of ADHD in children across Europe: patient demographics, physician characteristics and treatment patterns. *Eur J Pediatr*. 2013 Jul;172(7):895-906.
  33. Quintero J, Vera R, Morales I, Zuluaga P, Fernández A. Emotional Intelligence as an Evolutionary Factor on Adult With ADHD. *J Atten Disord*. 2017 Jan 1:1087054716688251.