



Jueves 14 de febrero de 2019

**Mesa redonda:  
Psiquiatría infantil**

**Moderadora:**

**Cecilia Matilde Gómez Málaga**

*Pediatra. CS San Fernando. Badajoz. Miembro del Grupo de TDAH y desarrollo psicoeducativo de la AEPap.*

■ **Síntomas guía en Psiquiatría**

**Antonio Pelaz Antolín**

*Psiquiatra. Coordinador de la Unidad de Psiquiatría Infantil. Hospital Clínico San Carlos, Madrid.*

■ **Actualización en el manejo del TDAH**

**Francisco Javier Quintero Gutiérrez del Álamo**

*Jefe de Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. Profesor asociado. Facultad de Medicina. UCM. Especialista en Psiquiatría de niños y adolescentes. Director de PsiKids. Madrid.*

**Textos disponibles en  
[www.aepap.org](http://www.aepap.org)**

**¿Cómo citar este artículo?**

Quintero Gutiérrez del Álamo FJ, García Campos N. Actualización en el manejo del TDAH. En: AEPap (ed.). Congreso de Actualización Pediatría 2019. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2019. p. 29-36.



Comisión de Formación Continua  
de los Profesores Sanitarios de  
la Comunidad de Madrid

# Actualización en el manejo del TDAH

**Francisco Javier Quintero Gutiérrez del Álamo**

*Jefe de Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. Profesor asociado. Facultad de Medicina. UCM. Especialista en Psiquiatría de niños y adolescentes.*

*Director de PsiKids. Madrid.*

*[javier.quintero@psikids.es](mailto:javier.quintero@psikids.es)*

**Natalia García Campos**

*Responsable del Departamento de Psicología. PsiKids. Madrid.*

## RESUMEN

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es un trastorno del neurodesarrollo que se caracteriza por dificultades de atención, hiperactividad e impulsividad. Afecta al desarrollo y funcionamiento de diferentes áreas cerebrales, entre otras las regiones prefrontales. Siempre en un grado inapropiado para la edad de quien lo padece e interfiriendo en el normal funcionamiento del sujeto. Con una prevalencia del 6,8%, es uno de los trastornos más frecuentes en la infancia. Otra de sus características la encontramos en la comorbilidad asociada, que ensombrece el pronóstico de manera importante.

El TDAH afecta a lo largo de la vida y ha de ser comprendido como un factor de riesgo evolutivo. La adolescencia se configura como un espacio clave, tanto por las características propias del TDAH como las de la adolescencia. Esta etapa, tanto teniendo en cuenta el neurodesarrollo como la estructuración de la personalidad, se presenta como una ventana de oportunidad, pero también como un espacio crítico en la vida del TDAH.

El abordaje de este trastorno debe ser multimodal, habiendo encontrado datos que lo avalan en seguimientos a largo plazo, y que deben trascender a la infancia y a la adolescencia.

## OBJETIVOS

- Aproximación conceptual del TDAH como un factor de riesgo evolutivo.
- Establecer el abordaje multimodal como el marco de manejo de referencia en el TDAH.
- Conocer las alternativas efectivas y eficientes en el manejo del menor con TDAH.

## INTRODUCCIÓN

El TDAH hoy es considerado como un trastorno del neurodesarrollo cuya etiología es principalmente genética, afectando al desarrollo y funcionamiento de diferentes áreas cerebrales, en concreto de las regiones prefrontales, entre otras<sup>1</sup>.

Se caracteriza por la tríada sintomática:

- Dificultades de atención.
- Hiperactividad.
- Impulsividad.

Siempre en un grado inapropiado para la edad de quien lo padece y con interferencia en el normal funcionamiento del sujeto en al menos dos entornos de su vida cotidiana, es decir, en su entorno escolar, familiar o social, además de en el desarrollo personal. Este último entorno es importante, ya que afecta de manera frecuente a la construcción del autoconcepto y autoestima de quien padece un TDAH.

Se estima que entre el 3 y el 7% de los niños en edad escolar pueden presentar TDAH; estas cifras se han mantenido estables, incluso con los criterios diagnósticos más exigentes. Algunos estudios arrojan resultados que indican que hasta un 10% de los niños pudieran estar afectados. En España se estima una prevalencia del TDAH en niños y adolescentes del 6,8%<sup>2</sup>.

La prevalencia en niños en edad preescolar ha sido menos estudiada y además la clínica es más compleja, ya que las estructuras que regulan la atención y la conducta deben madurar hacia los 6-7 años de edad, coincidiendo con el inicio de la etapa infantil y la educación primaria. Antes, la presencia de síntomas puede ser “evolutivamente normal”, lo que amerita su seguimiento, aunque con cautela y valorando el momento evolutivo del niño. Teniendo esto en cuenta, se entienden mejor cómo los estudios en esta franja de edad arrojan resultados tan dispares, que van desde el 2% al 11,4%.

No obstante, para comprender mejor las diferencias en las cifras de prevalencia obtenidas en las distintas publicaciones, debemos tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- Los criterios diagnósticos empleados, ya sea DSM o CIE y la versión de estos.
- La fiabilidad de la fuente de información y el método usado para obtenerla (entrevistas estructuradas o semiestructuradas, información proveniente de padres, pacientes o profesores, cuestionarios autoaplicados o aplicados por el clínico)
- Y de manera muy relevante, la importancia de trascender a la mera presencia de los síntomas y buscar la afectación o impacto de los síntomas en el día a día del sujeto.

El TDAH es un trastorno que afecta a los pacientes durante la infancia, pero también en la adolescencia e incluso en la edad adulta. Con lo que un concepto clave, es comprender el TDAH como un trastorno que persiste a lo largo de toda la vida<sup>3</sup>, y por lo que tanto su diagnóstico precoz (prevención secundaria), como su intervención adecuada (prevención terciaria), van a ser aspectos claves. En el caso de los sujetos con TDAH que no han sido tratados, se considera que solo en un 10-20% de los casos existiría, lo que se denomina una remisión funcional, es decir, ausencia de manifestaciones del trastorno y de repercusión en la vida del individuo. Según distintos estudios, un 75% de niños con

TDAH serán adolescentes con TDAH y, de estos adolescentes, un 50 % serán adultos con TDAH<sup>3,4</sup>.

Por último, aunque no menos importante, está el riesgo de desarrollo de comorbilidades que se asocian a la presencia del TDAH, tales como trastornos de conducta, ansiedad, aprendizaje, consumos de sustancias, entre otros<sup>5</sup>.

### EL TDAH COMO FACTOR DE RIESGO EVOLUTIVO Y LA CLAVE DE LA ADOLESCENCIA

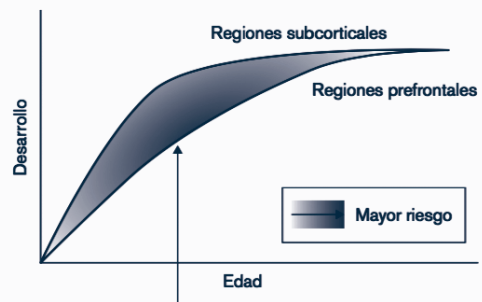
Cuando el paciente con TDAH crece y llega a la adolescencia, este trastorno del neurodesarrollo adquiere una importancia adicional y el riesgo de comorbilidades aumenta. Al dictado de la biología, las diferentes regiones del cerebro adquieren un protagonismo u otro, dependiendo de su estado de maduración y de los recursos que tengamos disponibles. En esta etapa de la vida tenemos que hablar de lo que conocemos como el cerebro emocional.

Podemos decir que los adolescentes en general, y los que presentan TDAH en particular, van a tener la parte emocional de su cerebro más dispuesta a la acción, que la parte prefrontal que les debería permitir regular mejor las emociones y modular su conducta, dándole un toque de racionalidad a sus conductas. Esta explicación nos ayudará a entender porque en la adolescencia se pueden producir esos cambios bruscos de conducta y un carácter tan intenso. Dicho de otra forma, en los adolescentes con TDAH, esa región prefrontal, encargada de planificar las acciones y anticipar las consecuencias, no está lo suficientemente madura, dejando el control de los comportamientos a la parte más emocional, insintiva y por tanto impulsiva, del cerebro.

Como representa Mills<sup>6</sup> (Fig. 1), durante la adolescencia se tiende a producir un desequilibrio entre la maduración de la parte más racional del cerebro, la región prefrontal, mientras que las regiones más emocionales, las subcorticales, maduran de una manera notable, circunstancia que en el caso de los adolescentes explica la facilidad con la que ese “cerebro emocional” toma el control en la gestión de las decisiones, donde lo

emocional carente de razón, prima sobre la lógica y la anticipación de las consecuencias de las conductas. Esto por sí solo, explicaría gran parte de las conductas de riesgo de los jóvenes, pero sigamos entendiendo mejor porque piensan y actúan como lo hacen.

Figura 1. Maduración del cerebro en la adolescencia<sup>6</sup>



Los trabajos de Sarah Blakemore<sup>7</sup>, quien ha comparado a través de diversos test psicológicos y técnicas de neuroimagen las diferencias en la corteza prefrontal entre adolescentes y adultos en la forma de tomar decisiones, también son importantes en este sentido. Han ayudado, por ejemplo, a explicar la dificultad que tienen los primeros para ponerse en el lugar del otro a la hora de tomar decisiones. En dichos estudios se ha observado cómo a lo largo de la infancia y la adolescencia somos más capaces de aceptar las normas y ponerlas en nuestro algoritmo a la hora de tomar decisiones, mientras que asumir la perspectiva o el punto de vista del otro, se convierte en una tarea mucho más complicada, lenta y compleja. Esto podría ser clave a la hora de entender la forma de procesar de los adolescentes con TDAH, más emocionales e impulsivos, y con más dificultades para asumir la perspectiva del otro que para seguir una norma interiorizada.

Por el contrario, la conducta de búsqueda de sensaciones o la dificultad para evaluar adecuadamente el riesgo de ciertas conductas, es algo que podría estar presente durante toda la adolescencia.

Respecto a nuestro funcionamiento cerebral, otra de las maravillas que hemos aprendido en los últimos años, es el papel que tiene el ambiente como modulador, no solamente de nuestra conducta, sino incluso de la configuración cerebral. Ahora sabemos que la adolescencia es un periodo de máxima adaptabilidad del cerebro, lo que significa, por ejemplo, una grandísima oportunidad para el aprendizaje de la creatividad o para la definición de nuevas habilidades. Al mismo tiempo los adolescentes suelen tener un bajo control de los impulsos lo que, unido a una baja conciencia de sí mismos, hace que se sientan atraídos por las novedades de forma constante<sup>8</sup>.

Pero lo cierto es que canalizar y reconducir esos impulsos no es sencillo y son precisamente esas fuerzas, esas potencialidades, la mejor oportunidad para conseguir una transformación profunda. Por todo esto, es de suma importancia cuidar de forma especial el cerebro durante la adolescencia, tanto por su enorme potencial como por el impacto que pueden tener situaciones de baja estimulación o estimulación negativa durante ese periodo. Especial riesgo lo observamos en los inicios de consumos, con especial atención en el alcohol y por lo creciente entre nuestros jóvenes, el cannabis.

El consumo de cannabis altera la función del cerebro, pero también impacta en su estructura. Al hablar de cannabis, en realidad tenemos que hablar de los cannabinoides, ya que son diversas las sustancias y aunque todas tengan numerosos efectos neurotóxicos, no lo hacen de misma forma e intensidad. La forma habitual de consumo de cannabis es inhalada (fumado), aunque también se puede y se consume, de manera oral, esta opción esta menos extendida. Su absorción al inhalarse es rápida y pasa al torrente sanguíneo de manera casi inmediata. Ya una vez dentro del cuerpo, se producen los diferentes metabolitos, el tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol, entre otros. Su afinidad con las grasas es muy alta, esto va a configurar algunas de sus características. Por un lado, no nos olvidemos que el cerebro está formado principalmente por lípidos, y por otro lado esta cualidad va a facilitar que el THC se pueda acumular en la grasa del cuerpo, entorteciendo su eliminación, con lo que muchos días

después de interrumpido el consumo, seguirá habiendo cannabinoides por el cuerpo. Esta característica explica por qué muchos consumidores, se escudan en la falsa creencia de que en realidad no tienen dependencia al cannabis, ya que ellos solo lo consumen los fines de semana.

Una vez que los cannabinoides entran en el organismo, se unen a una serie de receptores específicos para ellos. Tal es así, que se han denominado receptores cannabinoide tipo 1 y tipo 2 (CB1 y CB2). Los receptores CB1, están localizados principalmente en el sistema nervioso central, y de manera preferente en el hipocampo, los ganglios basales y el tronco del encéfalo y son los principales responsables de sus efectos cognitivos. También hay receptores CB1 en los testículos. Mientras que los CB2, se relacionan más con el sistema inmune, y son los responsables del efecto inmunosupresor del cannabis. Al actuar los cannabinoides sobre los receptores CB1, mediante su actuación sobre el adenosín monofosfato cíclico (AMPC) que actúa como segundo mensajero, se produce una inhibición enzimática. Los cannabinoides van a estimular la liberación de dopamina en áreas mesolímbicas y el THC estimula la liberación de opioides endógenos. De ahí sus efectos inicialmente gratificantes y su acción como droga y por ende su potencial adictivo.

Amén de los efectos conocidos, sabemos que el consumo en estas edades afecta de manera clara a regiones prefrontales. Estudios realizados en el National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism encontraron que los consumidores de cannabis tienen un metabolismo más bajo en regiones frontales, lo que explicaría los efectos cognitivos; y en el cíngulo anterior, lo que se relacionaría con el aplanamiento emocional. Son relevantes las evidencias que informan de alteraciones en la red neuronal, principalmente las que afectan a las regiones frontales del cerebro. También es interesante resaltar, que encontraron diferencias por sexo, siendo más grave el impacto en mujeres que en varones<sup>9</sup>.

De manera muy reciente, en enero de 2018<sup>10</sup>, se publicó una exhaustiva revisión con metaanálisis sobre el impacto del cannabis sobre el cerebro, analizando los estudios publicados que comparan los cerebros de

los consumidores con los de los no consumidores, para concluir, que se observó una activación claramente disminuida en la corteza cingulada anterior y las áreas frontoparietales que se relacionan con los procesos de regulación cognitiva. También se detectó una reducción de la funcionalidad de la corteza prefrontal dorsolateral, que se relacionó con los procesos implicados en la atención. Mientras que se observó una mayor activación entre los consumidores de cannabis en el cuerpo estriado y otras áreas límbicas, que se relacionó con el procesamiento de la recompensa y por tanto con la dependencia, corroborando los hallazgos de estudios previos.

La adicción al cannabis y a otras drogas, se explica desde la desregulación de los circuitos de recompensa, donde van a confluír situaciones emocionales, como la sobrecarga de estrés, la formación de hábitos y el indispensable efecto directo de la sustancia. En recientes investigaciones, a la secuencia clásica de cómo nos “enganchamos” a las cosas, se le ha unido, y con un papel muy relevante, la disfunción de las funciones ejecutivas que confiere un riesgo elevado para el abuso tanto de cannabis como de alcohol. Los efectos iniciales “gratificantes” de la droga, van a estar detrás de las conductas de búsqueda de nuevos consumos, que se van a ver agravados por efectos emocionales negativos cuando cesa el efecto de la droga, o síntomas de abstinencia. En este circuito, la amígdala va a ser responsable de las emociones negativas cuando el consumo cesa, que serán tanto más intensas, cuanto más intenso y prolongado haya sido el consumo.

## LA NECESIDAD DE UN TRATAMIENTO MULTIMODAL

En la actualidad existe el consenso, recogido en la principales Guías de práctica clínica, de definir el abordaje multimodal como el *gold-standard* o patrón oro de tratamiento para el TDAH, con unas pautas de actuación que incorporen el tratamiento farmacológico junto a otras medidas, según las necesidades particulares de cada caso y cuyo paradigma se basa en el estudio MTA (estudio multimodal de tratamiento de niños con TDAH)<sup>11</sup>.

Este fue iniciado por el Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH) 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).

Los sujetos fueron distribuidos al azar 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>11</sup>.

A los pacientes se les ha estado siguiendo en el tiempo.

## Seguimiento tras 14 meses

Se observó que en los cuatro grupos hubo una reducción 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. 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 combinarlo con 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<sup>12</sup>. Una vez finalizada la fase experimental de 14 meses, el MTA se convirtió en un estudio de seguimiento naturalístico.

### Seguimiento tras 2 años

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. Algunos niños que al inicio solo 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>13</sup>.

Fue interesante descubrir que, a los 24 meses, 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>13</sup>.

### Seguimiento a los 3 años

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). 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>14</sup>.

Si analizamos la población del estudio MTA, respecto a la población control, sí que encontramos que estos niños tienen un mayor riesgo de conductas delictivas y consumo temprano de sustancias.

Respecto al patrón general de cambio en los síntomas nucleares de TDAH, con el paso del tiempo, sí se evidenció un cambio en la gravedad promedio de los mismos de acuerdo con la maduración, pero no al mismo nivel que el resto de los compañeros de clase sin TDAH (grupo control). Esto quiere decir que, aunque los síntomas del TDAH fueron mejorando con el tiem-

po, en promedio, los niños del estudio MTA no se llegaron a "normalizar".

### Resultados a 6-8 años

Si analizamos los resultados de estos pacientes a los 6-8 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 con la n inicial. En ambos hitos temporales, no se obtienen diferencias intergrupales significativas en los síntomas nucleares de TDAH 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>15</sup>.

Los participantes del MTA obtuvieron peores resultados, que los del grupo de comparación normativo local, en el 91% de las variables evaluadas.

### Resultados 10-16 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 del grupo MTA inicial y 241 compañeros del grupo control. Los participantes se agrupan de acuerdo con 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<sup>16</sup>.

Se realiza un análisis de comparación ortogonal entre los grupos mencionados. Primero de 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 síntomas emocionales (labilidad emocional, neuroticismo, trastorno de ansiedad y trastornos del estado de ánimo) y de consumo de sustancias<sup>16</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 con estancias en la cárcel (poco frecuente), y trastorno por consumo de alcohol (común), las diferencias grupales no fueron significativas. En el grupo de TDAH (MTA inicial) hubo 10 fallecimientos, en comparación con una en el control<sup>16</sup>.

## CONCLUSIONES

El TDAH es un trastorno del neurodesarrollo con una alta prevalencia. Debuta en la infancia y en al menos la mitad de los casos, va a trascender a la adolescencia, persistiendo la interferencia sintomática en la edad adulta. Una de sus características principales estriba en el riesgo de comorbilidades, lo que ensombrece el pronóstico cuando no es tratado de manera adecuada y precoz, encontramos en la adolescencia un tiempo clave.

El patrón oro en el tratamiento es el abordaje multimodal, que ha demostrado ser la pauta más efectiva a lo largo de los años, conformado por la combinación de un tratamiento farmacológico y psicológico en función de las necesidades y del momento evolutivo. En ese sentido, en nuestro entorno tenemos como indicación para el tratamiento en el TDAH, el metilfenidato, la lisdesanfetamina, la atomoxetina y la guanfacina. Cada una con un perfil diferencial, tanto en su eficacia como en sus posibles efectos adversos, que debe ser conocido por el clínico de cara a la individualización del tratamiento. El seguimiento a más de 15 años del estudio MTA avala la necesidad de tratamiento sostenido, aunque adaptado y personalizado, para una parte importante de los pacientes con TDAH.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wilens TE, Isenberg BM, Kaminski TA, Lyons RM, Quintero J. Attention-deficit/hyperactivity disorder and transitional aged youth. *Curr Psychiatry Rep.* 2018;20:100.
2. Loro-López M, Quintero J, García-Campos N, Jiménez-Gómez B, Pando F, Varela-Casal P, *et al.* Actualización en el tratamiento del TDAH. *Rev Neurol.* 2009;49:257-64.
3. Quintero Gutiérrez del Álamo FJ, Correas Lauffer J, Quintero Lumbreras FJ. Déficit de atención e hiperactividad a lo largo de la vida. 3.ª edición. Barcelona: Masson Elsevier; 2009.
4. Quintero J, Martín M, Alcindor P, Pérez-Templado J. Prevención en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol.* 2016;62 Supl 1:S93-7.
5. Fridman M, Banaschewski T, Sikirica V, Quintero J, Erder MH, Chen KS. Caregiver perspective on pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder: medication satisfaction and symptom control. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:443-55.
6. Mills KL, Goddings AL, Clasen LS, Giedd JN, Blakemore SJ. The developmental mismatch in structural brain maturation during adolescence. *Dev Neurosci.* 2014;36:147-60.
7. Blakemore SJ, Robbins TW. Decision-making in the adolescent brain. *Nat Neurosci.* 2012;15:1184-91.
8. Quintero J, Navas M, Fernández A, Ortiz T. Avances en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad ¿Qué nos aporta la neuroimagen? *Actas Esp Psiquiatr.* 2009;37:352-8.
9. Elkins IJ, Saunders GRB, Malone SM, Keyes MA, McGue M, Iacono WG. Associations between childhood ADHD, gender, and adolescent alcohol and marijuana involvement: A causally informative design. *Drug Alcohol Depend.* 2018;184:33-41.

10. Yanes JA, Riedel MC, Ray KL, Kirkland AE, Bird RT, Boeving ER, *et al.* Neuroimaging meta-analysis of cannabis use studies reveals convergent functional alterations in brain regions supporting cognitive control and reward processing. *J Psychopharmacol.* 2018;32:283-95.
11. 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.
12. 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.
13. 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;113:754-61.
14. Molina BS, Hinshaw SP, Arnold LE, Swanson JM, Pelham WE, Hechtman L, *et al.* 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;52:250-63.
15. Molina BS, Hinshaw SP, Swanson JM, Arnold LE, Vitiello B, Jensen PS, *et al.* 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;48:484-500.
16. Hechtman L, Swanson JM, Sibley MH, Stehli A, Owens EB, Mitchell JT, *et al.* Functional adult outcomes 16 years after childhood diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder: MTA results. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2016;55:945-52.