El Estudio Multimodal de

Tratamiento (MTA)

Entendiendo en su contexto lo que se encontró a los 36 meses

ISTOCK

AL ESTUDIO MULTIMODAL DE TRATAMIENTO para Niños con el Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad, del Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH, por sus siglas en inglés) por lo general se le conoce por sus siglas en inglés, MTA. El MTA es un estudio abarcador que comparó diferentes tratamientos para el TDA/H en los niños. El equipo del MTA ha dado seguimiento a estos niños desde que terminó el tratamiento hace más de diez años. Una sección especial del Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry de verano del 2007 publicó cuatro artículos acerca de los desenlaces de estos niños a los 36 meses luego del tratamiento. Los hallazgos han sido muy citados, pero con frecuencia poco comprendidos, en parte porque es difícil interpretar resultados que están distribuidos en cuatro artículos, y en parte porque estos hallazgos de seguimiento tienen que ver con el estudio de los desenlaces en los niños casi dos años después de que terminó la fase de tratamiento del estudio. Este artículo pretende clarificar el significado y las limitaciones de los hallazgos.

de L. Eugene Arnold, MD., James M. Swanson, PhD, Lily Hechtman, MD, Benedetto Vitiello, MD, Brooke S.G. Molina, PhD, Peter Jensen, MD, Stephen P. Hinshaw, PhD, y Timothy Wigal, PhD, para el Grupo Cooperativo del MTA, traducido por Carmen L. Salas, PhD

CAT LONDON / ISTOCK

Información de trasfondo

Es importante mantener en mente el diseño del estudio para poder entender los hallazgos a los 36 meses. Los niños sólo recibieron los tratamientos durante los primeros 14 meses del estudio, cuando tenían entre 7 y 9 años de edad. A pesar de que nos hubiese gustado proveer dos años de tratamiento sabiendo que el TDA/H no es un trastorno "a corto plazo" nuestro presupuesto limitó la fase de tratamiento a 14 meses. Asignamos al azar a las familias para recibir uno de cuatro tratamientos: (a) manejo con medicamentos, (b) terapia conductual intensiva, (c) combinación de medicación y terapia conductual, o (d) tratamiento usual en la comunidad (el grupo de comparación de la comunidad).

El manejo con medicamentos del MTA fue diferente a la forma en que usualmente se manejan los medicamentos en la comunidad, ya que incluyó varias características: la comparación inicial cuidadosa de diferentes dosis de medicamento con un placebo para asegurarse de que la medicación estaba realmente funcionando y para establecer la mejor dosis, una prueba de diferentes medicamentos y dosis si la primera medicación no funcionaba, entrevistas telefónicas con los maestros del niño, y visitas mensuales del niño y su familia a la oficina, con duración de media hora, para monitorear la efectividad del medicamento.

En vez de permitir que las familias escogiesen el tratamiento, nuestra asignación al azar de las familias a los diferentes tratamientos aseguró que la comparación de los tratamientos no estuviera prejuiciada (justo y científicamente válido). Por ejemplo, sabemos que ciertos tipos de familias con más probabilidad escogerán ciertos tipos de tratamientos para sus niños, y que las características de las familias o de los niños, y no necesariamente los tratamientos, podrían influir en los resultados. El diseño del MTA (con asignaciones al azar) previno el que esta situación ocurriera durante los primeros 14 meses de tratamiento. Sin embargo, luego de que terminó ese periodo, el MTA se convirtió en un estudio de seguimiento "natural" El personal del MTA ya no proveía tratamiento y las familias eran libres de escoger cualquier tratamiento que desearan y pudieran costear. Aún así, hemos continuado dando seguimiento a estos niños y a sus familias para evaluar cómo les está yendo desde entonces.

Puede ser que nuestros tratamientos asignados al azar "funcionaran" sólo en el periodo en que fueron administrados por el personal del MTA. Con el paso del tiempo, las familias pueden o no haberse mantenido en el tratamiento al cual fueron asignadas durante los primeros 14 meses. Así que, en nuestros estudios de seguimiento no sólo miramos el tratamiento del MTA asignado al azar a cada familia, sino que también miramos los tratamientos que estaban recibiendo de proveedores de la comunidad durante el periodo de seguimiento. Por ejemplo, algunos niños que originalmente fueron asignados a manejo con medicamentos o tratamiento combinado continuaron tomando medicación, mientras otros dejaron de tomarla, y algunos que inicialmente fueron asignados a terapia conductual o tratamiento en la comunidad comenzaron a tomar medicación, a pesar de que previamente no la habían tomado.

Así que nuestros datos de seguimiento son menos "puros" científicamente porque muchos factores (tales como el seguro médico, la transportación, las preferencias de los padres, la disponibilidad de tratamiento, y otros) pueden explicar porqué un niño recibió ciertos tratamientos luego de la fase inicial del MTA. Trabajamos muy de cerca con expertos en estadísticas para controlar las cosas que podrían explicar los patrones de tratamiento luego de la fase de 14 meses de asignación al azar. Aún así, debemos interpretar los resultados con precaución. Finalmente, igual que con cualquier informe científico, tenemos que recordar que los resultados se basan en promedios derivados de todos los niños, y que pocos niños, si alguno, son exactamente promedio.

Los hallazgos han sido muy citados, pero con frecuencia poco comprendidos, en parte porque es difícil interpretar resultados que están distribuidos en cuatro artículos.

Con estas cosas en mente, revisemos los hallazgos principales desde el principio:

Hallazgos del MTA con el paso del tiempo

Primero resumimos los hallazgos iniciales del MTA. Al final de la fase de tratamiento de 14 meses, los dos grupos que se asignaron al asar para recibir manejo con medicamentos ~~ya~~ fuera solo o en combinación con terapia conductual ~~m~~ejoraron significativamente más en los síntomas del TDA/H y los síntomas de conducta oposicional desafiantes que el grupo con terapia conductual o el grupo de comparación en la comunidad. (Nótese que dos terceras partes del grupo de comparación en la comunidad también recibió medicación, pero no tan cuidadosamente supervisada como en el grupo de manejo de medicamentos del MTA). Además, aquellos que recibieron el tratamiento combinado tuvieron mejores resultados que los que recibieron sólo manejo con medicamentos, particularmente en las áreas que no se consideran síntomas, tales como los patrones de interacción familiar y aprovechamiento académico. La superioridad modesta del tratamiento combinado se logró con dosis significativamente menores que las usadas en el grupo de tratamiento con medicamentos solamente. En conjunto, el grupo de comparación de la comunidad tuvo menos resultados positivos en las áreas de destrezas sociales y aprovechamiento académico. También, la presencia de ansiedad además del TDA/H hizo que el tratamiento conductual fuera relativamente más exitoso que cuando los niños no presentaban ansiedad. La presencia tanto de ansiedad como de agresividad hizo que el tratamiento combinado fuera superior a los demás.

A los 24 meses (seguimiento luego de 10 meses), encontramos que los niños que fueron asignados primero al grupo de manejo con medicamentos o al grupo de tratamiento combinado continuaban presentando más mejora en los síntomas del TDA/H que los niños en los otros dos grupos de tratamiento, pero la ventaja que llevaban a los 14 meses se estaba desvaneciendo. La ventaja que continuaban presentando luego del manejo con medicamentos y los tratamientos combinados parecía deberse principalmente, pero no del todo, a que las familias continuaran el uso de medicamentos por su cuenta, mientras que la reducción en la ventaja ocurría cuando se detenía el uso de la medicación. Por otro lado, algunos niños que inicialmente fueron asignados a terapia conductual solamente, aumentaron su uso de medicación luego de 14 meses y mostraron una mejora leve a los 24 meses. Un descubrimiento interesante a los 24 meses fue que la experiencia previa de recibir terapia conductual pareció protegerles contra el inicio temprano de uso de sustancias (principalmente alcohol, tabaco y marihuana), fuera que se utilizara medicación o no.

También encontramos que los niños que habían estado en los grupos de manejo de medicamentos o de tratamientos combinados crecieron significativamente menos en estatura que aquellos que fueron asignados al tratamiento conductual durante los primeros 14 meses. Sin embargo, a los 24 meses, la diferencia en el aumento en estatura entre los grupos asignados al azar se disipó. En general, la diferencia de aumento en estatura fue de 0.8 de una pulgada entre aquellos que nunca fueron medicados y aquellos que fueron medicados por 14 y por 24 meses.

A los 36 meses ya no habían diferencias en los síntomas del TDA/H entre ninguno de los grupos de tratamiento originales asignados al azar. Esto es, a los 36 meses ~~c~~erca de dos años luego de que terminaran los tratamientos del MTA ~~los~~ niveles de síntomas del TDA/H eran idénticos sin importar el tratamiento al cual el niño fue asignado durante el periodo de tratamiento de 14 meses. Cualquiera que fuera la ventaja inicial del manejo con medicamentos del MTA, se había perdido para ese momento. Luego nos enfocamos en los grupos "naturales", definidos por los patrones de tratamiento recibido durante el periodo de seguimiento. Comparamos estos grupos no solo entre cada uno, sino también con un grupo de niños sin el TDA/H que eran compañeros de clase de los niños del MTA que identificamos a los 24 meses como grupo de comparación para los estudios de seguimiento.

Encontramos algo que al principio podría parecer inusual: Los niños que tomaron medicamentos entre los 24 y a los 36 meses empeoraron a los 36 meses, al compararse con aquellos que no tomaron medicamentos ~~sin~~ ninguna diferencia a los 36 meses. Sin embargo, este patrón sería esperado si los casos más graves, así como aquellos que tienden a no mejorar, continúan o inician el uso de medicación, mientras que al mismo tiempo aquellos que mejoren tendieran a abandonar el uso de la medicación o a no comenzarlo. (El mismo patrón se encontró para los servicios de educación especial: aquellos que recibieron estos servicios entre los 24 y los 36 meses presentaron peores resultados a los 36 meses que aquellos que no recibieron tales servicios en ese periodo). En otras palabras, la predisposición asociada con la selección personal de tratamiento pudiera explicar la conexión entre peores resultados y el uso de medicamentos a los 36 meses.

Sin embargo, cuando examinamos si la decisión personal de usar medicación a los 36 meses explicaba la falta de beneficio relacionado con el uso de medicamento, nuestro análisis no apoyó esta explicación. De hecho, la idea de que la severidad de los síntomas estaba relacionada tanto al uso de medicación como a peores resultados fue aminorada por la observación de que una mayor severidad de los síntomas antes de que comenzara el tratamiento estaba ligada a menos medicación a los 36 meses. Esto no es prueba de que la selección personal de tratamiento fuera o no un factor; sólo significa que no pudimos demostrar fuera de duda que este factor estaba operando.

En otro análisis dirigido a buscar más allá de los hallazgos "promedio", reagrupamos a los niños en tres subgrupos (o "clases") tomando como base los patrones de cambio en los síntomas con el paso del tiempo. En una de estas clases, compuesta por cerca de una tercera parte de la muestra, encontramos que el tratamiento consecuente con medicación produjo beneficios durante 36 meses, lo cual ilustra que algunos niños

difieren del promedio. Otra clase, compuesta por poco más de la mitad de la muestra, obtuvo los mejores resultados, mejorando inmediatamente después del tratamiento asignado y manteniendo esa mejora por 36 meses. Para este grupo no hubo ventaja a los 36 meses con el uso consecuente de la medicación. Sin embargo, esta clase contenía más niños que fueron originalmente asignados al azar al grupo de manejo con medicamentos o de tratamiento combinado que a los otros dos tratamientos, lo cual aumentó la posibilidad de que para algunos niños, el haber recibido manejo con medicación rigurosamente por 14 meses hubiera provisto beneficios duraderos, fuera o no que el uso continuo de medicación todavía estuviera siendo beneficioso. La tercera clase, cerca de una séptima parte de la muestra, mejoró a los 14 meses y luego se deterioró a los 24 y a los 36 meses. Este grupo mejoró rápidamente luego de comenzar la medicación, pero no exhibió beneficios luego de 14 meses. Los expertos están en desacuerdo con relación a cuán confiados pueden estar en estos análisis de subgrupos estadísticamente derivados, los cuales no están protegidos por la asignación aleatoria inicial.

A pesar del tipo de tratamiento, el patrón general de cambio con el paso del tiempo evidenció un cambio substancial en la severidad promedio de los síntomas, pero no al nivel que se observó en el grupo de comparación de compañeros de clase. Esto es, los síntomas del TDA/H continuaron mejorando con el tiempo pero, en promedio, los niños del MTA no se "normalizaron" completamente.

Aunque los grupos asignados al azar no mostraron diferencias significativas de estatura a los 24 y los 36 meses, cuando examinamos los efectos de la medicación sobre el crecimiento, esto es, basándonos en medicación consistente o ninguna medicación en los tres años completos, obtuvimos hallazgos interesantes. Primero, los niños con el TDA/H que nunca fueron tratados con medicación tendieron a ser más altos que el promedio nacional y más grandes que sus compañeros de clase en todos los periodos evaluados. Segundo, la medicación estimulante retrasó el crecimiento levemente pero significativamente en aquellos que no la tomaban anteriormente: aquellos que no habían usado medicación antes de que comenzara el estudio pero que la tomaron durante los 36 meses del estudio crecieron cerca de ¾ de pulgada menos que aquellos que nunca tomaron medicación. Tercero, aquellos que tomaron medicación estimulante antes de ingresar al estudio MTA y que consecuentemente la utilizaron durante el estudio, tuvieron un tamaño por debajo del promedio durante todas las evaluaciones. Eran mucho más pequeños que el grupo que nunca recibió medicación antes de ingresar al MTA. Estos son promedios, y cada niño podría presentar mayor o menor retraso en el crecimiento.

La cantidad total de retraso en el crecimiento para aquellos que comenzaron la medicación por primera vez en el MTA y que continuaron usándola por 36 meses, al compararse con aquellos que nunca la utilizaron, fue de cerca de ¾ de pulgada en promedio, y esto ocurrió en los primeros 24 meses. Esto es, luego de 24 meses de medicación continua, no hubo más retraso en el crecimiento, aún con el uso continuo de medicamento, ni hubo un crecimiento de rebote o de "nivel-

SEAN LOCKE / ISTOCK

¿Qué Deben Hacer Las Familias y Los Doctores?

Tomando en consideración los hallazgos del MTA, los resultados de otros estudios y el sentido común clínico, puede hacer lo siguiente:

- Primero, no sienta pánico por los titulares sensacionalistas que pudieran estar mal interpretando los datos.
- Planifique individualmente el tratamiento de cada niño y supervíselo cuidadosamente.
- El seguimiento debe ser lo suficientemente frecuente (p. ej., cada dos meses) y lo suficientemente informado (p. ej. con retroalimentación de la escuela) como para ayudar a ajustar las dosis de medicamento para obtener un beneficio óptimo y efectos secundarios mínimos.
- La proporción entre los riesgos y los beneficios de la medicación debe considerarse individualmente para cada niño.
- Debido a que los efectos secundarios parecen estar relacionados con la dosis, añadir terapia conductual que permita reducir la dosis de la medicación también puede reducir los efectos secundarios y mejorar el funcionamiento diario en áreas tales como las destrezas sociales y la ejecución académica.
- Mantenga registros del crecimiento para cotejar posibles disminuciones en la tasa de crecimiento. Tenga presente que los niños con frecuencia crecen por lapsos, así que evalúe al menos seis meses de registro (preferiblemente un año) antes de llegar a conclusiones.
- "Tomarse unas vacaciones de la medicación" podría ayudar a probar si la medicación es necesaria todavía y podría ayudar a reducir cualquier rezago en el crecimiento. La medicación debe continuarse siempre y cuando los beneficios sobrepasen los riesgos. Con el tiempo, muchos niños del MTA mostraron mejoras en los síntomas, a pesar de haber dejado de usar la medicación.
- En la mayoría de los casos, la medicación debe considerarse sólo como parte de un plan de tratamiento abarcador. Puede proveer beneficios relativos (al compararse con otros tratamientos), pero no puede sustituir la enseñanza y supervisión adecuadas, y el apoyo que proveen los padres y los maestros para mantener la motivación.

ación" (crecimiento acelerado que compensara la reducción previa en la tasa de crecimiento). La tasa de crecimiento a partir de los 24 meses fue similar a la del grupo que nunca recibió medicación, aún cuando se continuó la medicación por un año adicional. ¿Se repondrá eventualmente la pérdida de crecimiento residual? No lo sabemos todavía, pero continuamos dando seguimiento a los participantes del MTA, que ahora se encuentran en la adultez temprana. La respuesta la determinan los datos de los 12 años que ahora estamos recopilando. Evaluaremos la estatura adulta con relación al tamaño esperado, de acuerdo al tamaño de los padres.

Otros estudios y conclusiones prácticas

Otros estudios han reportado que la medicación estimulante para el TDA/H es efectiva durante dos años. Esto es consistente con los hallazgos del MTA a los 24 meses: tanto los asignados a la medicación provista por el MTA como aquellos que estaban recibiendo medicación al momento estaban funcionando mejor que aquellos asignados a grupos sin medicación o que no estaban recibiendo medicación al momento. Luego de los 24 meses no existen buenos datos de los cuales extraer conclusiones con confianza. El MTA no se diseñó para probar el efecto de la medicación por 36 meses o más. Sería necesario un diseño distinto para probar el efecto de la medicación por periodos más prolongados de tiempo, tal como a los 36 meses.

Tomando en consideración todos los datos disponibles, las siguientes conclusiones parecen razonables:

- En el tratamiento de niños con el tipo combinado del TDA/H, incluir manejo sistemático con medicación resulta en mayor alivio del TDA/H y otros síntomas que el uso de terapia conductual o de medicación de baja intensidad solamente. Los efectos de la medicación pueden aumentarse cuando se combina con terapia conductual. La superioridad del manejo con medicación del MTA a los 14 meses sigue siendo evidente a los 24 meses.
- Luego de 24 meses hay variaciones individuales considerables de niño a niño en el beneficio relativo de la medicación, y no hay una base de evidencia apropiada para llegar a conclusiones generales acerca del beneficio promedio luego de los 24 meses.
- Los beneficios del manejo con medicamentos pueden mantenerse o aumentar en una minoría de los niños (alrededor de una tercera parte) luego de varios años de tratamiento.
- Sin importar el tratamiento, la tendencia general es a una mejora en los síntomas con el paso del tiempo.
- A los 36 meses, el nivel de sintomatología mejoró mucho en promedio, incluso para aquellos que dejaron de usar la medicación. Pero aún cuando los síntomas mejoren, no hay garantía de que las mejoras ocurran en otras áreas significativas de impedimento.
- Sin embargo, el nivel promedio de síntomas del TDA/H no se redujo al nivel del grupo de comparación de compañeros de clase, lo cual indica que, en promedio, los niños con el TDA/H se mantienen sintomáticos en comparación con niños sin el trastorno.
- Es posible que la terapia conductual, con o sin medicación, tenga un efecto protector contra el uso temprano de sustancias, pero existen dudas de si la medicación imparte protección o riesgo con relación al uso de sustancias.
- El uso continuo de medicación estimulante parece tener como resultado, en promedio, una reducción en el crecimiento, limitado a los dos primeros años de tratamiento y acumulándose hasta cerca de ¾ de pulgada, y luego de esto no hay más reducción y no hay una nivelación inmediata del crecimiento. Esto es un promedio y podría ser mayor o menor según el niño.
- El uso intermitente de medicación estuvo acompañado de menor reducción en el crecimiento al compararse con el uso continuo, de tal modo que tomar descansos de la medicación, lo cual resulta en un uso intermitente, podría mitigar la reducción en el crecimiento (pero esto no se evaluó en el MTA). Ⓐ

L. Eugene Arnold, MEd, MD, *es profesor emérito de psiquiatría de la Universidad del Estado de Ohio, donde es director interino del Centro Nisonger. Actualmente, Arnold preside el comité director del MTA y de las Unidades de Investigación de Psicofarmacología Pediátrica y de la Red de Autismo Internacional. Es miembro de la junta asesora profesional de CHADD y de la junta asesora editorial de la revista* Attention. **Lily Hechtman, MD, FRPC**, *es profesora de psiquiatría y pediatría de la Universidad McGill y directora de investigación sobre el TDA/H en la división de psiquiatría infantil. Hechtman, junto con otro doctor, condujo el primer estudio multimodal controlado para niños con el TDA/H, el cual preparó el escenario para el MTA en múltiples sitios. Es investigadora principal (PI, por sus siglas en inglés) del sitio de investigación del MTA en Montreal.* **Steven Hinshaw, PhD**, *es profesor de psicología y director del departamento de psicología de la Universidad de California, Berkeley. Es asociado de la* American Psychological Association, *la* Asociation for Psychological Science *y la* American Association for the Advancement of Science. *Es el PI del sitio de investigación del MTA en Berkeley.* **Peter Jensen, MD,** *es director del Instituto REACH(siglas en inglés para Recursos para el Avance del Cuidado de Salud de los Niños). Fue director asociado de investigación con niños y adolescentes del Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH, por sus siglas en inglés) e investigador principal del estudio MTA. Es miembro de la junta asesora profesional de CHADD y pasado miembro de la junta de directores.* **Brooke S. G. Molina, PhD**, *es profesora asociada de psiquiatría y psicología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Pittsburg y actualmente es PI del sitio de investigación del MTA en Pittsburg.* **Benedetto Vitiello, MD**, *es jefe de la Rama de Investigación de Tratamientos e Intervenciones Preventivas para Niños y Adolescentes del NIMH. Ha sido parte de muchas investigaciones subvencionadas, tales como el MTA, el Tratamiento para Adolescentes con Depresión (TADS), los estudios de las Unidades de Investigación en Psicofarmacología Pediátrica (RUPP, por sus siglas en inglés), el Estudios de Tratamiento para Preescolares con el TDA/H (PATS) y el Estudio de Tratamiento de Esquizofrenia de Inicio Temprano (TEOSS).* **James M. Swanson, PhD**, *es profesor de pediatría de la Universidad de California en Irvine, y director del Centro de Desarrollo Infantil de esa institución. Es asociado sénior del Instituto Sackler de la Universidad de Cornell. Fue inicialmente el PI del sitio de investigación del MTA en Irvine.* **Timothy Wigal, PhD,** *Es profesor clínico asociado de pediatría en la Universidad de California, Irvine, y director diputado del Centro de Desarrollo Infantil. Actualmente es el PI del sitio de investigación del MTA en Irvine.*