

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA**  
**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS E INGENIERÍA**



**EFICACIA DE LA COMBINACIÓN DE METILFENIDATO Y VALPROATO DE  
MAGNESIO EN EL TRATAMIENTO DE NIÑOS CON TRASTORNO POR DÉFICIT  
DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

**DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA:

**M. en C. MARÍA EVANGELINA HERRÁN PAZ**

BAJO LA DIRECCIÓN DE:  
**DRA. HELGI JUNG COOK**

TUTOR ACADÉMICO:  
**DR. JUAN RAMÓN CASTRO RODRÍGUEZ**

**TIJUANA, BAJA CALIFORNIA**

**MARZO 2017**

**Universidad Autónoma de Baja California**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA**  
**COORDINACIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

FOLIO No. 202

Tijuana, B. C., a 21 de febrero de 2017

C. Maria Evangelina Herrán Paz  
Pasante de: Doctor en Ciencias  
Presente

El tema de trabajo y/o tesis para su examen profesional, en la  
Opción TESIS

Es propuesto, por los CC. Dra. Helgi Jung Cook y Dr. Juan Ramón Castro  
Rodriguez

Quienes serán los responsables de la calidad del trabajo que usted presente,  
referido al tema: EFICACIA DE LA COMBINACIÓN DE METILFENIDATO Y VALPROATO  
DE MAGNESIO EN EL TRATAMIENTO DE NIÑOS CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE  
ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD.

el cual deberá usted desarrollar, de acuerdo con el siguiente orden:

- I.- INTRODUCCIÓN
- II.- HIPÓTESIS
- III.- OBJETIVOS
- IV.- GENERALIDADES
- V.- METODOLOGÍA
- VI.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN
- VII.- CONCLUSIONES
- VIII.- REFERENCIAS

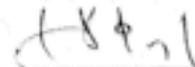
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE BAJA CALIFORNIA



FACULTAD DE CIENCIAS  
QUÍMICAS E INGENIERÍA

  
Dra. Helgi Jung Cook  
Directora de Tesis

  
Dr. José Luis González Vázquez  
Secretario

  
Dr. Juan Ramón Castro Rodríguez  
Tutor Académico

  
Dr. Luis Enrique Palafox Maestre  
Director

# **Agradecimientos**

**Este proyecto de tesis se realizó en las instalaciones de la Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería de la Universidad Autónoma de Baja California, bajo la dirección de la Dra. Helgi Jung Cook, investigadora de la UNAM y del INNN, con la Tutoría académica del Dr. Juan Ramón Castro Rodríguez, profesor e investigador de la UABC.**

**Agradezco a la UABC por darme la oportunidad de seguir aprendiendo y por el apoyo recibido a través de la 16ª. Convocatoria de Apoyo a Proyectos de Investigación de la UABC.**

**De manera personal agradezco el apoyo al Laboratorio Psicofarma por la donación de los medicamentos Tradea® (metilfenidato) y Criam® (valproato de magnesio), utilizados en este estudio.**

**Al personal del Servicio de Farmacia del Hospital Infantil de las Californias, por la preparación y dispensación de los medicamentos, en especial a la Maestra Hermelinda de la Cruz Durán y a la farmacéutica Elvira Nieto.**

**A mi directora de tesis: Dra. Helgi Jung Cook, por sus enseñanzas, amistad y confianza.**

**Al Dr. Juan Ramón Castro Rodríguez por su apoyo académico y amistad.**

**Al Dr. Raúl Ortiz Monasterio, responsable clínico de este estudio. Maestro y amigo incondicional, quien generosamente brindó todas las facilidades para la obtención de los estudios electroencefalográficos.**

**A los Doctores Antonio Rodríguez Díaz, Olivia Mendoza Duarte y José Luis Sánchez Palacio por su apoyo en la revisión y valiosos comentarios.**

**A la Psic. Amparo Herrán Ramírez, por amistad e invaluable apoyo en el reclutamiento y valoración de los niños con TDAH.**

**A Héctor Javier Willis, por su gran apoyo en la obtención y análisis de las señales electroencefalográficas.**

**A la Sra. Olivia Cataño, secretaria del Dr. Raúl Ortiz Monasterio, persona gentil y dispuesta siempre a colaborar.**

**A la Sra. Silvia Rodríguez de Molina, quien realizó los primeros estudios electroencefalográficos y quien me brindó la capacitación técnica para que yo pudiera continuar con ese trabajo.**

**A Clotilde, trabajadora social que nos acercó a las escuelas primarias Martín Bautista y Francisco Javier Mina, sin duda un eslabón importante en la realización de este estudio.**

**A las maestras de la Unidad de Servicios de Apoyo a la Educación Regular, USAER XVII: Chayito, Carmen, Yesica y Olga, maestras con gran vocación de servicio, por su valiosa contribución para la detección de niños y niñas con TDAH.**

**A los padres de los niños y niñas participantes, gracias por su confianza.**

**A los niños y niñas con TDAH, que participaron en el estudio clínico, gracias por ser mi fuente de inspiración.**

**A Gaby, Claudia, Mauricio e Itzel, compañeros y amigos, por hacerme agradable el paso por esta etapa de nuevos retos.**

**A mi hija Cristina y a mi hijo Marcos, mis maestros de vida y mi motivación.**

**A Juan, mi esposo, mi complemento, mi cómplice, por tanto apoyo incondicional, muchas gracias.**

## ÍNDICE

	PÁGINA
<b>RESUMEN</b>	1
<b>ABSTRACT</b>	2
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	3
<b>2. HIPÓTESIS</b>	4
<b>3. OBJETIVOS</b>	5
<b>4. GENERALIDADES</b>	6
4.1 Características del TDAH	6
4.2 Subtipos o presentaciones del TDAH	6
4.3 Prevalencia	7
4.4 Problemas asociados al TDAH	7
4.5 Características clínicas del TDAH	8
4.5.1 Hiperactividad	8
4.5.2 Impulsividad	8
4.5.3 Dificultad para poner atención	9
4.6 Co-morbilidades asociadas al TDAH	9
4.7 El cerebro y los trastornos neuroconductuales, detección, diagnóstico y tratamiento	11
4.8 Tratamiento del TDAH	12
4.8.1 Tratamiento farmacológico	12
4.8.1.1 Estimulantes	12

## ÍNDICE

	PÁGINA
4.8.1.1.1 Metilfenidato (MFH)	13
4.8.1.2 No estimulantes	14
4.8.1.2.1 Atomoxetina	14
4.8.1.2.2 Valproato de sodio y de magnesio	15
4.9 Evaluación de reacciones adversas. Algoritmo de Naranjo	16
<b>5. METODOLOGÍA</b>	17
5.1 Diseño del estudio	17
5.2 Tratamientos	17
5.2.1 Tratamiento de prueba	17
5.2.2 Tratamiento de referencia	17
5.3 Dosis	18
5.4 Población y muestra	18
5.5 Criterios de selección del estudio	19
5.6 Criterios de inclusión del estudio	20
5.7 Criterios de exclusión del estudio	20
5.8 Variables	20
5.9 Instrumentos	21
5.10 Las medidas utilizadas	23
5.11 Consideraciones éticas	24
5.11.1 Aprobación del protocolo por parte del comité de Bioética	24
5.11.2 Consentimiento informado	24
5.12 Valoración de Eficacia	25
5.12.1 Escala de Valoración	25
5.12.2 Pruebas de desempeño	25
5.13 Análisis Estadístico	26

## ÍNDICE

	PÁGINA
<b>6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	27
6.1 Detección de niños con TDAH	27
6.2 Resultados del estudio clínico	31
6.2.1 Subtipos y comorbilidades asociadas	31
6.2.2 Características de los participantes	31
6.3 EEG's	36
6.3.1 Análisis cualitativo de los EEG's	36
6.3.2 Análisis cuantitativo de los EEG's	37
6.4 Evaluación de la eficacia	37
6.4.1 Escala de valoración NICHQ-Vanderbilt	37
6.4.2 Pruebas de desempeño	41
6.5 Efectos Adversos	44
6.6 Relación entre los perfiles EEG's y la respuesta al tratamiento	45
6.6.1 Eficacia del tratamiento en el grupo de pacientes a los cuales se les administró MPH	45
6.6.2 Eficacia del tratamiento en el grupo de pacientes a los cuales se les administró MPH + VAL	45
6.7 Dosis de MPH y VAL administradas	46
<b>7. CONCLUSIONES</b>	48
<b>8. REFERENCIAS</b>	49
<b>APÉNDICES</b>	55

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA	TÍTULO	PÁGINA
1	El cerebro y los elementos que contribuyen a la detección, diagnóstico y tratamiento de trastornos neuroconductuales.	11
2	Diagrama de flujo de los casos detectados durante la selección de participantes de la escuela Martín Bautista, periodo 2014-2015.	28
3	Diagrama de flujo de los casos detectados durante la selección de participantes de la escuela Francisco Javier Mina, periodo 2014-2015.	29
4	Pacientes con TDAH participantes en el estudio y subtipos.	32
5	Puntajes VADPRS, valores promedio $\pm$ DE con tratamiento combinado y MPH solo.	39
6	Puntajes VADTRS, valores promedio $\pm$ DE con tratamiento combinado y MPH solo.	39

## LISTA DE TABLAS

TABLA	TÍTULO	PÁGINA
1	Algoritmo de Naranjo para determinar la causalidad de una RAM.	16
2	Diseño del estudio.	18
3	Detección de niños con TDAH en las escuelas primarias Martin Bautista y Francisco Javier Mina de la Cd. de Tijuana, B.C.	30
4	Comparación de las características de los pacientes que integraron los grupos de estudio.	33
5	Sub tipo de TDAH y co-morbilidad neurológica, de acuerdo a la escala NICHQ-Vanderbilt. Grupo 1 (MPH + VAL).	34
6	Sub tipo de TDAH y co-morbilidad neurológica, de acuerdo a la escala NICHQ-Vanderbilt. Grupo 2 (MPH + Placebo).	35
7	Retraso en la maduración de la corteza cerebral de los participantes por grupo de estudio.	36
8	Análisis cuantitativo del EEG, potencia relativa con referencia en el vértex o CZ y relación Teta/Beta.	38

## LISTA DE TABLAS

TABLA	TÍTULO	PÁGINA
9	Puntajes VADPRS y VADTRS inicial y final (al completar 8 semanas de tratamiento).	40
10	Índice de cambio confiable logrado en cada paciente por grupo.	42
11	Prueba de desempeño continuo (mean $\pm$ SD), al inicio y al completar 8 semanas de tratamiento.	43
12	Efectos adversos reportados por grupo de estudio.	44
13	Relación entre inmadurez cortical y la respuesta al tratamiento con base en el ICR.	46

## LISTA DE APÉNDICES

APÉNDICE	TÍTULO	PÁGINA
1	Forma de consentimiento informado del padre, madre o tutor(a).	56
2	Forma de Asentimiento del Niño(a) o Adolescente.	64
3	Aprobación del protocolo del estudio clínico por la Comisión de Bioética.	66
4	Reporte de sospecha de TDAH de niños que asisten a escuelas primarias de la localidad.	67
5	Características físicas de los participantes.	68
6	Respuesta al tratamiento de acuerdo a los puntajes otorgados por los informantes al calificar los síntomas del TDAH.	69
7	Respuesta al tratamiento con base en las pruebas de desempeño efectuadas en los pacientes.	70
8	Evolución clínica de los niños que participaron en el estudio clínico.	71

## **RESUMEN:**

**Objetivo:** Evaluar la eficacia del tratamiento combinado de metilfenidato (MPH) y valproato de magnesio (VAL) versus metilfenidato en el tratamiento de niños con trastorno por déficit de atención e hiperactividad/impulsividad (TDAH).

**Método:** Estudio piloto prospectivo, aleatorizado doble ciego, paralelo, realizado en 30 pacientes con diagnóstico clínico de TDAH. 18 fueron de sexo masculino y 10 de sexo femenino, entre 6.5 y 13 años de edad ( $8.1 \pm 1.98$  años). La dosis promedio de MPH fue 0.28 y 0.36 mg/kg/día para los grupos que recibieron el tratamiento combinado y MPH respectivamente. La dosis de VAL fue 3 mg/kg/día. Una de las principales medidas de progreso fue la respuesta al tratamiento, definida como una disminución de 25% o más, en los puntajes de la escala de Vanderbilt para el diagnóstico de TDAH (VADPRS y VADTRS) y en la Prueba de Desempeño Continuo (CPT II).

**Resultados:** Después de dos meses de tratamiento, se observó una reducción significativa en los síntomas del TDAH en los dos grupos de pacientes. Para el tratamiento combinado, los valores de eficacia fueron de 71% y 92 % de acuerdo a padres y maestros respectivamente. En el grupo que solo recibió MPH, la mejora fue de 85.7 % y 84.6 % de acuerdo a padres y maestros respectivamente. No se encontraron diferencias estadísticamente entre los grupos. Los efectos adversos fueron moderados en ambos grupos 53% y 27% para el grupo combinado y el que recibió MPH respectivamente. Un paciente de cada grupo (6.6%) abandonó el estudio.

**Conclusión:** La combinación de MPH y VAL fue igualmente efectiva que la administración de MPH en niños con TDAH. Los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo que recibió el tratamiento combinado. Se requieren estudios para confirmar estas observaciones.

## **ABSTRACT**

**Objective:** The present study was performed in order to evaluate the efficacy of the combined treatment of methylphenidate (MPH) and magnesium valproate (VAL) versus methylphenidate alone in the treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).

**Methods:** A prospective, randomized double blind, parallel pilot study was performed in 30 patients with a diagnosis of ADHD. 18 were male and 10 female, between 6.5 and 13 years old ( $8.1 \pm 1.98$  years). The average dose of MPH was 0.28 and 0.36 mg/kg/day for combined and MPH respectively. VAL dose was 3 mg/kg/day. One of the main outcome measures was the treatment response defined as 25% change in baseline Vanderbilt ADHD Diagnostic (VADPRS and VADTRS), and Continuous Performance Test (CPT II).

**Results:** After two months of treatment a significant reduction in the symptoms of ADHD in both groups of patients was observed. For combined treatment, values were 71% and 92 % according to parents and teachers respectively. In MPH group, the improvement was 85.7 % and 84.6 % according to parents and teachers respectively. No statistically differences were found between groups. Adverse effects were mild in both groups 53% and 27% for combined and MPH alone respectively. One patient from each group (6.6%) abandoned the study.

**Conclusion:** The combination of MPH and VAL was equally effective than MPH in of children with ADHD. Side effects were more frequent in the combined treatment. Additional studies are necessary in order to confirm these observations.

## 1. INTRODUCCIÓN

El TDAH es el trastorno neurobiológico más frecuente en la población escolar, con una prevalencia a nivel mundial del 5.23% que varía de 2.4 a 19.8% [1] y representa el 1er. motivo de consulta en los Servicios de Salud Mental de niños en nuestro país. Tiene una prevalencia del 3 a 5% en niños en edad escolar, documentada por el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV), mientras que en la adolescencia varía de 1 a 6%, siendo mayor la incidencia en hombres que en mujeres. Se sabe que en más del 40% de quienes padecieron TDAH en la infancia y en la adolescencia, persistirán sus síntomas en la etapa adulta con deterioro funcional [2].

La disfunción dopaminérgica se ha asociado fuertemente con la patogénesis del TDAH, por ello, los psicoestimulantes como el MPH que aceleran la liberación de dopamina o desaceleran su receptura, disminuyen los síntomas en el 70-80% de los niños con este trastorno. Por otra parte, los estudios sobre el TDAH se han enfocado menos a la disfunción GABAérgica, sin embargo, dicha disfunción puede tener una importancia directa o indirecta en la patogenia del TDAH. El ácido valpróico (valproato de magnesio o valproato de sodio), es un potenciador GABAérgico que puede contribuir a mejorar los aspectos atencionales en el paciente. Además se ha observado que es de utilidad para el control de los cambios bruscos en el estado de ánimo y la agresividad del paciente y ha demostrado ser efectivo como estabilizador del estado de ánimo en pacientes con TDAH, a dosis diarias de 9.5 a 18.8 mg/Kg, por lo que puede ser una buena opción de tratamiento para el TDAH [3].

Partiendo de la hipótesis de que la combinación de MPH y VAL puede contribuir a un mejor control de los síntomas del TDAH, entre los que se encuentran los cambios bruscos en el estado de ánimo y la agresividad, esta combinación podría ser una mejor opción de tratamiento para el paciente con TDAH, en el presente estudio de eficacia se orientó a la evaluación de la eficacia de la combinación del MPH y VAL versus MPH en niños y adolescentes, administrando MPH a dosis estándar y VAL a dosis bajas o menores a las recomendadas para el tratamiento de la epilepsia. El estudio de las señales electroencefalográficas fueron de utilidad tanto para el diagnóstico del TDAH como para la identificación de anormalidades de tipo epileptiforme u otras alteraciones que pudieran presentarse.

## **2. HIPÓTESIS**

Hipótesis nula ( $H_0$ ): La eficacia de la combinación de Metilfenidato y Valproato de Magnesio para el tratamiento de niños con TDAH, es igual a la obtenida en pacientes que solo reciben tratamiento con Metilfenidato.

Hipótesis alterna ( $H_a$ ): La eficacia de la combinación de Metilfenidato y Valproato de Magnesio para el tratamiento de niños con TDAH, es mayor a la obtenida en pacientes que solo reciben solo reciben tratamiento con Metilfenidato.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo general:**

Evaluar mediante un estudio prospectivo, la eficacia de la combinación de metilfenidato y valproato de magnesio versus metilfenidato para el tratamiento de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), en niños con o sin anomalías epileptiformes.

#### **3.2 Objetivos particulares:**

- 1) Realizar estudios electroencefalográficos de los participantes del estudio, para la identificación de señales características del TDAH así como otras anomalías o señales epileptiformes.
- 2) Evaluar la eficacia del tratamiento con metilfenidato, en niños con TDAH, con base en la valoración clínica, la escala de valoración NICHQ Vanderbilt, respondida por padres y maestro y la prueba de desempeño de Conners (CPT 2 ).
- 3) Evaluar la eficacia terapéutica de la combinación de metilfenidato y valproato de magnesio a dosis bajas en niños con TDAH, con base en la valoración clínica, la escala de valoración NICHQ Vanderbilt respondida por padres y maestros y la prueba de desempeño de Conners (CPT 2).
- 4) Comparar la eficacia de la combinación de metilfenidato y valproato de magnesio versus metilfenidato en el tratamiento de niños y adolescentes con TDAH.

## **4. GENERALIDADES**

### **4.1 Características del TDAH**

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), se caracteriza por un patrón persistente de inatención, impulsividad o hiperactividad que se presenta por al menos seis meses, en forma más frecuente y grave de lo que se observa en niños de sexo y edad similar. Esta conducta debe tener un impacto negativo en el funcionamiento del individuo en al menos dos ambientes diferentes (escuela, casa, social, etc.)[4]. Se encuentra entre los principales problemas de salud mental que afecta a niños, adolescentes y adultos. El padecimiento es de origen biológico y los elementos psicosociales son importantes para su manifestación, y tiene implicaciones severas en el funcionamiento familiar, escolar, laboral y socioeconómico de los individuos que lo padecen [5].

### **4.2 Subtipos o presentaciones del TDAH**

La Asociación Americana de Psiquiatría establece el nombre del trastorno neurológico reconocido mundialmente por sus siglas como TDAH, y así lo podemos encontrar en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV o V), y se define como un patrón persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad que interfiere con el funcionamiento y/o desarrollo del individuo, que puede aparecer antes de los 12 años y genera deterioro en el funcionamiento de al menos dos áreas (escuela, casa, amigos). El TDAH es un trastorno del neurodesarrollo que tiene tres presentaciones o subtipos: combinado (TDAH-COMB), con predominio en inatención (TDAH-IA), y con predominio en hiperactivo-impulsivo (TDAH-HIP/IMP). Aunque la mayor parte de los individuos tienen síntomas tanto de desatención como de hiperactividad/impulsividad, en algunos predomina uno u otro de estos patrones. El subtipo apropiado debe indicarse en función del patrón sintomático predominante durante los últimos 6 meses.

### 4.3 Prevalencia

La prevalencia del TDAH a nivel mundial es del 2.4 a 19.8% en niños en edad escolar [1] y en más del 40% de los niños que padecieron TDAH en la infancia y en la adolescencia, persistirán los síntomas en la etapa adulta [2]. En Colombia, se encontró que este padecimiento afecta al 16% de su población [6], mientras que en Rochester [7], la incidencia del TDAH fue del 16% y de estos, el 7.4% fue diagnosticado mediante una entrevista psiquiátrica estructurada y sólo el 6.6% de los afectados recibió tratamiento, por lo que se ha sugerido que puede haber un sub-registro en el diagnóstico del TDAH, particularmente en países que se encuentran en vías de desarrollo. Se sabe que existe un factor genético asociado a este padecimiento. Se ha encontrado que un tercio de las personas con TDAH tienen al menos un familiar con este trastorno, principalmente padre o madre [8].

En México, se estima que el TDAH tiene una prevalencia del 4% en población infantil y adolescente, por lo que en nuestro país, existen aproximadamente 1500000 niños y adolescentes con este problema, de los cuales, en la etapa adulta 600000 personas, aproximadamente continuarán presentando los síntomas de inatención e impulsividad aunado a la inconstancia en aspectos sociales y laborales. Actualmente se calcula que 50% de los niños que acuden a un centro de salud mental al servicio de consulta externa presentan este trastorno [9].

### 4.4 Problemas asociados al TDAH

El grupo de niños con TDAH es vulnerable a sufrir maltrato, rechazo escolar y aislamiento social [10]; los adolescentes con TDAH tienen mayor probabilidad de tener problemas con la justicia, comparados con sus pares que no padecen este trastorno. La ausencia de tratamiento puede ocasionar fracaso escolar, social y familiar, multiplicando así los riesgos de que se agreguen otros trastornos mentales como es el consumo y adicción a drogas [11]. Las consecuencias de este padecimiento subrayan la importancia de buscar formas de detección temprana, proporcionar tratamientos eficaces y seguros, así como promover campañas informativas dirigidas a la comunidad sobre la sintomatología del TDAH, formas de detección, diagnóstico y tratamiento para ayudar a quien lo padece, lo que se verá reflejado en un beneficio individual, familiar y social.

A partir del año 2000, los Servicios de Salud Mental (SERSAME) que se ofrecen en nuestro país cuentan con un programa para la detección temprana del TDAH y por lo tanto, su manejo oportuno, para que, con la colaboración de especialistas, se entrene a grupos de maestros, psicólogos, trabajadores sociales, etc., para ayudar al diagnóstico de este trastorno. De acuerdo a estos servicios, una falta de tratamiento en las personas que padecen TDAH aumenta el riesgo de abandono escolar y en el caso de adolescentes se relaciona con una alta probabilidad de caer en problemas de farmacodependencia [12].

#### 4.5 Características clínicas del TDAH

La fisiopatología del TDAH es multifactorial y sus mecanismos causales no han sido establecidos de manera precisa, sin embargo; hay estudios de imagen funcional y estructural que sugieren que hay una disfunción en la región, cortical frontal y parietal así como un desbalance en los sistemas dopaminérgicos y noradrenérgicos que contribuyen a ello. [13].

##### 4.5.1 Hiperactividad

La hiperactividad que se puede observar en quienes padecen TDAH en 2 de sus subtipos combinado e hiperactivo/impulsivo, varía en función de la edad y nivel de desarrollo del paciente, por lo que se debe ser cauto al tratar de hacer el diagnóstico en niños en edad pre-escolar, ya que los niños pequeños con TDAH se distinguen de los niños de edad similar sin el trastorno por que se observan en constante movimiento, suben o saltan sobre los muebles, corren de un lado a otro, no miden el peligro y experimentan dificultades para participar en actividades organizadas ya que también tienen dificultad para seguir reglas (p. Ej., para escuchar un cuento). Los niños de edad escolar presentan comportamientos similares, pero con menos frecuencia.

##### 4.5.2 Impulsividad

La impulsividad es otra característica del TDAH que se manifiesta por la impaciencia, la dificultad para esperar su turno y dar respuestas precipitadas. Quienes padecen TDAH, con frecuencia hacen comentarios fuera de lugar, interrumpen y se entrometen en los asuntos de

los demás, toman objetos que no les pertenecen, tocan cosas que no debieran, hacen payasadas, etc. La impulsividad puede dar lugar a accidentes en estos niños, ya que pueden lastimarse al chocar con compañeros, obstáculos u objetos y también son propensos a sufrir quemaduras al tocar recipientes calientes) [14]. En un estudio realizado en adolescentes para evaluar el comportamiento al cruzar una calle virtual, se encontró que quienes presentan TDAH lo hacen de forma más lenta y con mayores dificultades dando lugar a mayores colisiones o accidentes que cuando se compara con sujetos sin TDAH[15].

#### 4.5.3 Dificultad para poner atención

Las manifestaciones atencionales y de comportamiento se pueden observar en los diferentes ambientes en los que conviven los niños, como el hogar, la escuela y las situaciones sociales. Es poco frecuente que quien padece TDAH presente el mismo nivel de disfunción en todos los ambientes. Con frecuencia los síntomas se agudizan en situaciones que exigen un mayor nivel de atención o esfuerzo mental sostenido o cuando realizan actividades que les resultan poco atractivas, como sería el escuchar al maestro durante la clase, leer textos por un largo rato o realizar actividades o tareas repetitivas [13].

#### 4.6 Co-morbilidades asociadas al TDAH

El TDAH se puede presentar acompañado de otros padecimientos neurológicos o psiquiátricos, lo que dificulta el diagnóstico definitivo y la realización de estudios epidemiológicos. Masi y col., [16], encontraron que los niños con co- morbilidad asociada con epilepsia presentaban déficit cognitivo (25%), dificultades lingüísticas (43%), y diagnóstico psiquiátrico (61%) en particular, TDAH y ansiedad, siendo la co-morbilidad más frecuente el trastorno oposicionista desafiante (TOD), por lo que el tratamiento debe ser multidisciplinario.

En el artículo de Vargas Álvarez sobre el Trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y la co-morbilidad con el TDAH en niños y adolescentes [17], se encontró que el TOC es mucho frecuente en niños con TDAH. También se ha documentado una asociación entre el TOC de inicio temprano y trastornos co-mórbidos como el TDAH y el trastorno bipolar (TB); con una mayor distribución en sujetos de sexo masculino. Las estrategias para detección, evaluación

y tratamiento deben considerar las comorbilidades presentes en esta población por lo que el tratamiento recomendable es multimodal al considerar intervenciones psicosociales como la psicoeducación, la psicoterapia cognitivo-conductual y el tratamiento farmacológico. Masi G, y col. [16], encontraron una prevalencia de 25.5% con el TDAH, 13.8% para el trastorno negativista y desafiante (TND) y 11.7% para el trastornos disocial (TD). En un estudio realizado en 798 sujetos para valorar la relación entre TDAH, TOC y Tics nerviosos, [18], se encontró que hay una asociación entre la persistencia del TDAH en la adolescencia se asoció con más síntomas obsesivos y compulsivos en la adultez temprana, mientras que el inicio de TOC en la adolescencia se asoció con persistencia sintomática del TDAH en la vida adulta. En otro estudio, se documentó una asociación entre el TOC pediátrico y el TDAH en 51% de los niños y 36% de los adolescentes de una clínica especializada; después se encontró que aquellos sujetos con TOC de inicio temprano y TDAH requieren mayor apoyo extracurricular en clases y presentan más obsesiones de tipo somático a diferencia de aquellos con TOC sin TDAH [19].

En un estudio observacional sobre el TDAH realizado en 1500 niños de Europa (ADORE por sus siglas en inglés), se encontró que el 85% de los pacientes tenían al menos una comorbilidad psiquiátrica y cerca del 60% tenían al menos 2. La ansiedad se presentó en el 44% de los casos, la depresión en el 32%, desorden conductual en el 46%, el trastorno oposicionista desafiante (TOD) en el 67%, tic's en el 8% y epilepsia en menos del 1% [20]. La alta incidencia en comorbilidad psiquiátrica también fue documentada en otro estudio sobre el tratamiento multimodal (MTA por sus siglas en inglés), en el que se incluyeron 579 niños con TDAH. Las principales comorbilidades encontradas son las mismas que en el estudio ADORE, sin embargo difieren los porcentajes de las mismas. La ansiedad, se presentó en el 33.5% de los casos, la depresión en el 33.8%, desorden de la conducta en el 14.3%, TOD en el 39.9%, tic's en el 10.9% y la epilepsia no fue reportada en estos pacientes [21].

En México se han realizado estudios comunitarios aislados como los realizados en Puebla y Tlaxcala, en donde documentó una frecuencia de 5 a 6% de TDAH en escolares [22] y la comorbilidad más frecuente fue el trastorno oposicionista desafiante (TOD). En el estudio de Zambrano-Sánchez y col.[23], se encontró que el 64% y 52% de los niños con TDAH también reunieron los criterios para el trastorno de la conducta de acuerdo al cuestionario respondido por padres y maestros, respectivamente.

#### 4.7 El cerebro y los trastornos neuroconductuales, detección, diagnóstico y tratamiento

En la Figura 1, se muestra la interrelación de los aspectos relacionados con la detección, diagnóstico y tratamiento del TDAH, en donde se puede observar como el cerebro determina el comportamiento y aprendizaje de un individuo por lo que con la observación del comportamiento se puede hacer una evaluación subjetiva del mismo, mediante pruebas de desempeño y cuestionarios en los que se han considerado criterios contemplados por el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV y DSM-V), lo que ayuda para la detección de trastornos neuroconductuales como el TDAH. A través del electroencefalograma es posible conocer alteraciones eléctricas del cerebro que aunado a la valoración clínica contribuyen al diagnóstico de trastornos neurológicos y la posterior prescripción del tratamiento farmacológico correspondiente [24]

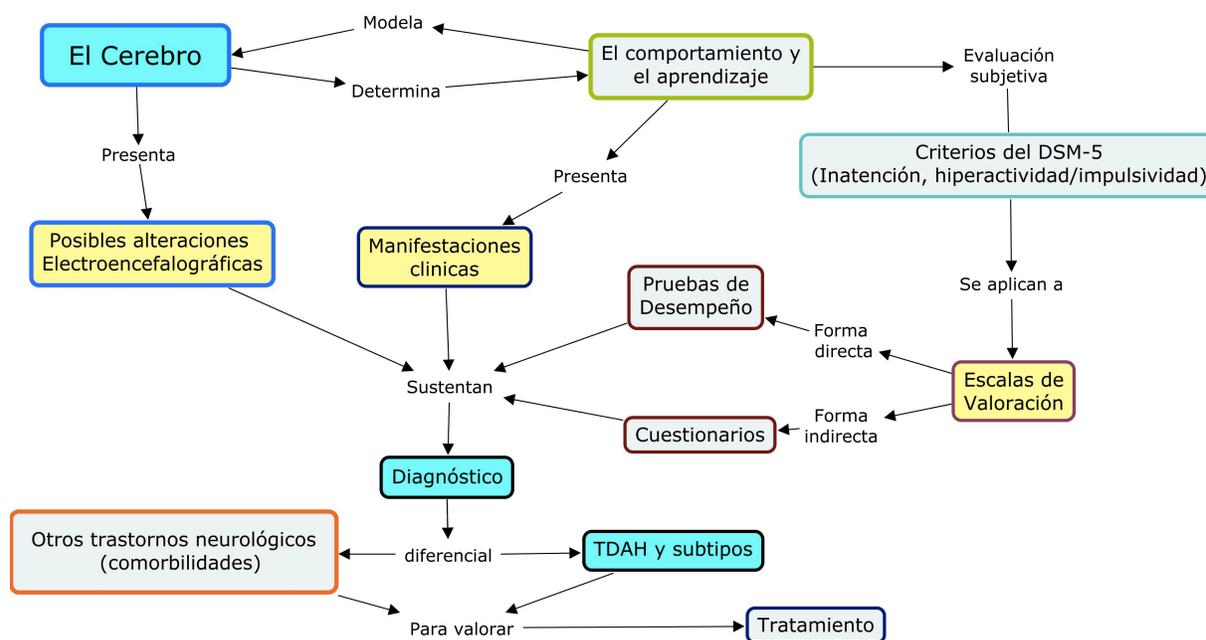


Figura 1. El cerebro y los elementos que contribuyen a la detección, diagnóstico y tratamiento de trastornos neuroconductuales.

## 4.8 Tratamiento del TDAH

Existe una gran variedad de tratamientos para el TDAH, desde los no farmacológicos hasta los farmacológicos, los cuales van desde la dieta, las terapias psicológicas, el uso de tecnología en problemas de aprendizaje, el arte-terapia y los que utilizan medicina natural [25] y por supuesto, el tratamiento farmacológico.

### 4.8.1 Tratamiento farmacológico

Para el tratamiento farmacológico del TDAH se emplean principalmente psicoestimulantes que bloquean la recaptación de dopamina y noradrenalina en las neuronas presinápticas e incrementan la liberación de estas monoaminas en el espacio neural. Los efectos dopaminérgicos y adrenérgicos de los estimulantes disminuyen la mayoría de los síntomas del TDAH y aspectos relacionados como la agresión, mejoran la interacción social y el desempeño académico [26].

El uso de fármacos para tratar el TDAH data de hace 50 años aproximadamente y se reconoce la eficiencia de los mismos para el control de los síntomas principales de ese trastorno en el 75% de los casos; contribuyen a mejorar la calidad de vida del paciente, disminuyen los riesgos de fracaso y abandono escolar, retardan el contacto con tabaco en adolescentes y reducen el consumo de drogas [27].

#### 4.8.1.1 Estimulantes

Los estimulantes como el metilfenidato (MPH) y la anfetamina son la primera opción de tratamiento farmacológico para el TDAH, tanto en pacientes pediátricos como en adultos y son ampliamente utilizados a nivel mundial. El tratamiento con estimulantes, a menudo en conjunto con psicoterapia, ayuda a mejorar los síntomas del TDAH, como también la autoestima, la cognición y las interacciones familiares y sociales del paciente. Los medicamentos recetados con más frecuencia son, las anfetaminas (como el Adderall®, que es una mezcla de sales de anfetaminas), y el metilfenidato (por ejemplo, Ritalin, Tradea y Concerta, medicamento de liberación prolongada). Estos medicamentos tienen un efecto calmante y mejoran la atención en pacientes con este trastorno neurológico. La eficacia del tratamiento farmacológico, especialmente con psicoestimulantes como el metilfenidato se ha

documentado ampliamente [28]. Se especula que el beneficio se produce gracias a que el metilfenidato aumenta la liberación de la dopamina en aquellas personas que poseen señales débiles de dopamina.

Una de las controversias más grandes en la psiquiatría infantil es, si el uso de medicamentos estimulantes para tratar el TDAH, aumenta el riesgo de abuso de sustancias en la edad adulta. Hasta el momento, las investigaciones sugieren que las personas con TDAH no se vuelven adictas a los medicamentos estimulantes cuando los toman en la manera y dosis recetadas. De hecho, varios estudios reportan que la terapia con estimulantes en la niñez no aumenta el riesgo de trastornos subsiguientes de abuso de drogas o de alcohol con el paso de los años [29][30].

#### 4.8.1.1.1 Metilfenidato (MPH).

El MPH es el medicamento más prescrito en pacientes pediátricos para el tratamiento del TDAH, y es efectivo en un 70 - 80% de los casos, el resto no presenta evidencia clínica de un beneficio con este fármaco y en algunos pacientes, se puede observar un deterioro aún estando en tratamiento. Algunos investigadores recomiendan evitar la administración de este fármaco en quienes presentan crisis o descargas de tipo epileptiforme en el EEG, por el riesgo de exacerbar las crisis, sin embargo, hay estudios que muestran que el MPH es seguro y efectivo en niños con TDAH y crisis activas, o con registro de anomalías electroencefalográficas (EEG's).

El MPH se encuentra disponible en nuestro país en dos presentaciones, una de liberación inmediata y otra de liberación prolongada (OROS). Las dosis de MPH van de 0.3 a 0.6 mg/kg/día y no se recomienda administrar más de 35 mg/día en niños con peso igual o menor de 25 kg o más de 60 mg/día en menores de 13 años. Algunos investigadores proponen dosis hasta de 1 mg/kg/día para probar la efectividad en cada paciente. Los algoritmos recomiendan evaluar la respuesta al tratamiento con cada dosis de estimulantes en una o dos semanas y no se recomienda suspender el tratamiento. Los ajustes de dosis deben ser valorados por el médico con el fin de lograr la disminución de los síntomas del TDAH, con el mínimo de efectos adversos.

En un meta-análisis sobre la eficacia comparativa y aceptabilidad de metilfenidato y atomoxetina en el tratamiento del TDAH en niños y adolescentes, se encontró que la dosis media recomendada para MPH en formulación de liberación inmediata es de: 0.8 a 1.12 mg/kg (dos veces al día) (20-30 mg/día), administrado durante la Semana 1: 10 mg/día (5 mg en la mañana y 5 mg a medio día). Semana 2: 20 mg/día (10 mg en la mañana y 10 mg a medio día). Semana 3: 30 mg/día para niños > 30 Kg (10mg en la mañana, 10 mg a medio día y 10 mg en la tarde (16:00h) [31].

Las reacciones adversas más frecuentes son: trastornos del apetito, dificultad para dormir o insomnio, dolor de estómago, dolor de cabeza, náusea y tic's motores. Se han descrito reacciones adversas cardiovasculares leves en pacientes pediátricos tratados con MPH, como elevación de la tensión arterial en forma transitoria y taquicardia sinusal leve. Las reacciones adversas cardiovasculares graves son muy poco frecuentes. A pesar de ello, los pacientes afectados de alguna patología cardiovascular tienen mayor riesgo de presentar efectos adversos de este tipo (Dopfner, Gortz-Dorten, Breuer, & Rothenberg, 2011). Para el valproato de magnesio, las reacciones adversas son: temblor, aumento de peso, hepatotoxicidad (<1% por 20 000 pacientes), pancreatitis (raro efecto idiosincrático) que se puede presentar con terapias prolongadas. (Canger, Guidolin, & MgVPA, 2000).

#### 4.8.1.2 No estimulantes

##### 4.8.1.2.1 Atomoxetina

Aproximadamente 10-30% de los pacientes con TDAH no responden al tratamiento con estimulantes o éstos deben evitarse por la aparición de eventos adversos. En estos casos, los fármacos no estimulantes entre ellos, la atomoxetina (ATX) constituyen una alternativa terapéutica para el tratamiento de la TDAH [32]. En una revisión sistemática sobre su efectividad versus metilfenidato en niños de 6 a 19 años, se encontró que la atomoxetina puede ser la segunda opción de tratamiento para el TDAH, considerada de acuerdo a las comorbilidades del paciente o a la poca respuesta al metilfenidato [33]. El efecto de la atomoxetina es menor al del MPH (0.75 vs 0.85); pero es de utilidad cuando el paciente no responde al estimulante o cuando se presentan comorbilidades como los tic's y la ansiedad [4]. En otro estudio se observó una eficacia comparable a la del metilfenidato y un buen perfil de seguridad y tolerabilidad [34]. Se proponen además otros fármacos en caso de que la

respuesta a los anteriores tratamientos sea parcial o se presenten efectos colaterales severos, estos son: venlafaxina, clonidina, guanfacina y reboxetina [35].

#### 4.8.1.2.2 Valproato de sodio y de magnesio

Debido a que los pacientes con TDAH tienen problemas con la regulación emocional y pueden presentar cambios bruscos en el estado de ánimo y agresividad, se pueden integrar otros fármacos a la terapia, dependiendo de la intensidad de los síntomas y de las comorbilidades que presenten. Recientemente se ha probado que el uso del ácido valpróico (administrado como valproato de magnesio o valproato de sodio) es efectivo en pacientes con TDAH como estabilizador del estado de ánimo del paciente[3].

Este fármaco está indicado para epilepsia (crisis de ausencia, pequeño mal) y como coadyuvante en el tratamiento de las crisis mixtas de epilepsia. Las dosis usuales en adultos van de 5 a 15 mg/kg/día por vía oral, con incrementos semanales de 5 a 10 mg según la tolerancia, hasta un máximo de 60 mg/kg/día. En niños de 1 a 12 años se recomiendan dosis de 15 a 45 mg/kg/día ("P.R. Vademecum," 2013). El tratamiento en niños con epilepsia puede iniciar con dosis de 10 a 15 mg/kg/día y en caso necesario, se pueden incrementar las dosis a intervalos de 10 a 15 mg/kg/día hasta 20 a 40 mg/kg/día (en 3 dosis divididas). Si se manejan dosis mayores a 40 mg/kg/día, deberán monitorear parámetros hematológicos y químicos clínicos (Perucca, 2002). Las reacciones adversas son: hepatotoxicidad, calambres abdominales, alteraciones intestinales, diarrea, temblores, náuseas, vómitos, rash cutáneo, somnolencia, inhibición de la agregación plaquetaria, trombocitopenia, hemorragias, hematomas [36].

El valproato es usado ampliamente en Japón como un estabilizador del estado de ánimo en niños con TDAH, especialmente en aquéllos que presentan crisis o señales EEG's epileptiformes. En el estudio de Miyasaki, [37] se encontró una respuesta favorable al tratamiento de niños con TDAH que presentaban potenciales evocados somatosensoriales, al administrar una formulación de liberación extendida de valproato, en dosis diarias de 9.5 a 18.8 mg/Kg. Los niveles séricos obtenidos 2 horas después de la dosificación, variaron de 26 a 58 µg/mL. Su mecanismo de acción aún no se esclarece totalmente pero la teoría más aceptada es que el ácido valpróico refuerza el efecto inhibitorio del ácido  $\gamma$ -aminobutírico

(GABA) a través de un aumento de la síntesis o una disminución de la degradación de este neurotransmisor

#### 4.9 Evaluación de reacciones adversas. Algoritmo de Naranjo

El algoritmo de Naranjo [38] es un método utilizado para estimar la probabilidad de una reacción adversa a medicamento (RAM) y consiste en una serie de preguntas relacionadas con la aparición de la RAM y su asociación con la medicación para descartar o confirmar la sospecha (Tabla 1). En muchos casos no se cuenta con la totalidad de la información que requiere el algoritmo o es difícil de obtener para evitar poner en riesgo al paciente. Cuando la información no está disponible se adjudica un puntaje igual a cero.

Tabla 1. Algoritmo de Naranjo para determinar la causalidad de una RAM

Preguntas	Si	No	No sé	Puntos
1.- ¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0	
2.- Se produjo la RAM después de administrar el fármaco sospechoso?	+2	-1	0	
3.-Mejóro la RAM tras suspender la administración del fármaco? o tras administrar un antagonista específico?	+1	0	0	
4.- ¿Reapareció la RAM tras re-administrar el fármaco?	+1	-1	0	
5.-¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por sí misma?	-1	+2	0	
6.- ¿Reapareció la RAM tras administrar placebo?	-1	+1	0	
7.- ¿Se detectó el fármaco en sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?	+1	0	0	
8.- ¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?	+1	0	0	
9.-¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en alguna exposición anterior?	+1	0	0	
10.- ¿Se confirmó el acontecimiento adverso por algún tipo de evidencia objetiva?	+1	0	0	
<b>TOTAL</b>				

La RAM es probada con un puntaje  $\geq 9$ , probable si el puntaje es de 5-8, posible de 1-4 y dudosa con un puntaje de cero.

## 5. METODOLOGÍA

### 5.1 Diseño del estudio

Se llevó a cabo un estudio prospectivo, paralelo, aleatorizado, doble ciego, dos grupos y dos tratamientos. En la Tabla 2 se presenta la asignación del tratamiento a los grupos de estudio.

Para garantizar la condición de estudio cegado, la asignación de los participantes a los grupos I y II, una farmacéutica profesional recibió la prescripción médica y proporcionó los medicamentos en una bolsa negra debidamente etiquetada con el código que ella asignó a cada participante, previa aleatorización. La farmacéutica fue la encargada de preparar, conservar y proporcionar el tratamiento para 2 semanas para cada participante. Se preparó un placebo con las mismas características de la solución de valproato de magnesio, de forma tal que todos los participantes del estudio recibieron las tabletas de metilfenidato de 10 mg y una solución que podía o no contener valproato de magnesio.

### 5.2 Tratamientos

#### 5.2.1 Tratamiento de prueba:

Metilfenidato tabletas de liberación inmediata (L.I.), de 10 mg (dosis de 10 a 20 mg/día), caja/30 o c/60 tabletas y

Valproato de magnesio, solución oral de 20 g/100 mL.

#### 5.2.2 Tratamiento de referencia:

Metilfenidato tabletas de L.I., de 10 mg (dosis de 10 a 20 mg /día), caja/30 o c/60 tabletas y

Placebo Solución oral, con apariencia similar a la solución oral de valproato de magnesio conteniendo agua, edulcorante y saborizante (gotas).

**Tabla 2. Diseño del estudio.**

<b>Grupos</b>	<b>Tratamientos</b>
1	Metilfenidato y Valproato de magnesio
2	Metilfenidato y placebo

### 5.3 Dosis

Metilfenidato: las dosis iniciales propuestas fueron de 10 mg/día que serían ajustadas por el clínico de acuerdo a la valoración médica en caso de ser necesario, sin embargo, se mantuvieron en 10 mg/día que de acuerdo al peso del paciente fueron de  $0.28 \pm 0.12$  mg/kg/día para el grupo que recibió el tratamiento combinado y  $0.36 \pm 0.08$  mg/kg/día para el grupo que recibió MPH + placebo.

Valproato de magnesio: la dosis de VAL se propuso menor a las que se manejan para epilepsia, siendo de 3 mg/kg/día y se mantuvo constante durante todo el estudio.

### 5.4 Población y muestra

Los sujetos fueron reclutados a través de las Unidades de Servicio y Apoyo a la Educación Regular (USAER) de escuelas primarias de la localidad, después de haber informado a padres, madres, tutores y sujetos participantes, de los objetivos del estudio, pruebas de tamizaje, el protocolo y procedimientos a llevar a cabo, así como de los tratamientos a recibir en caso de ser seleccionados e incluidos en los grupos de estudio 1 o 2 y los eventos adversos que podrían ocasionar los fármacos de dichos tratamientos. El estudio se realizó

en 30 sujetos con diagnóstico clínico de TDAH, de 6 a 16 años de edad, de ambos sexos, que fueron asignados aleatoriamente a los grupos: Grupo 1 y Grupo 2, cada uno integrado por 15 sujetos. El tamaño de muestra se calculó mediante la siguiente fórmula, dando un valor de 28 sujetos. Se decidió que en el estudio participaran 30 sujetos, considerando los posibles casos de abandono.

$$n = \frac{z_{\alpha/2}^2 pq}{e^2}$$

Donde:

n= tamaño de muestra

e=error de estimación máximo admitido del 8% (=0.08)

p = proporción aproximada del fenómeno en estudio en la población de referencia

q = proporción de la población de referencia que no presenta el fenómeno en estudio

q = (1 - p).

La suma de la p y la q siempre debe dar 1. Por ejemplo, si p= 0.8 q= 0.2

y Z=1.96 para  $\alpha=0.05$  (95% de confianza)

$$n = (1.96)^2 * 0.05 * 0.95 / (0.08)^2 = 28.5 = 28 \text{ SUJETOS}$$

## 5.5 Criterios de selección del estudio

- 1) Niños/niñas y adolescentes de 6 a 16 años de edad.
- 2) Participantes que asisten a escuelas primarias o secundarias.
- 3) Participantes que no tienen problemas de audición o que lo tienen pero lo contrarrestan con el uso de dispositivos auditivos.
- 4) Sujetos con diagnóstico clínico de TDAH.
- 5) Participantes que no presenten Tic's.
- 6) Participantes que no presentan hipertensión ni problemas cardiovasculares.

## 5.6 Criterios de inclusión del estudio

- 1) Sujetos que asientan participar en el estudio y cuyos padres o tutores den su autorización por escrito para participar en el estudio.
- 2) Sujetos con un coeficiente intelectual (CI) >70, de acuerdo a la escala de inteligencia para niños de Wechsler (WISC-IV).
- 3) Sujetos que tengan un reporte de sospecha de TDAH por parte de su maestro(a) y que de acuerdo a los Cuestionarios NICHQ Vanderbilt respondidos por padres y maestros, presenten los síntomas del TDAH.
- 4) Sujetos con diagnóstico clínico de TDAH de acuerdo a la valoración médica, considerando los criterios del DSM IV y V, entrevista diagnóstica estructurada y Electroencefalograma (EEG).
- 5) Sujetos que no han recibido tratamiento farmacológico al menos 2 semanas previas al estudio.
- 6) Pacientes que pudieran tener otros trastornos neurológicos como: ansiedad, depresión o trastorno oposicionista desafiante.

## 5.7 Criterios de exclusión del estudio

- 1) Sujetos con problemas cardiovasculares.
- 2) Sujetos con arritmias cardíacas detectadas en el ECG. Este estudio se realizó una sola vez, como apoyo al diagnóstico del paciente.
- 3) Sujetos que presenten hipotensión o hipertensión arterial.
- 4) Participantes que no asistan a las sesiones de evaluación o seguimiento.
- 5) Sujetos que presentan epilepsia, crisis convulsivas, o enfermedades que requieran otro tipo de tratamiento farmacológico.

## 5.8 Variables

Las variables del estudio fueron físicas, patológicas y conductuales. Las variables fisiológicas y patológicas se obtuvieron por el especialista en trastornos neurológicos y fueron complementadas con los resultados de pruebas neuropsicológicas.

- 1) Físicas: Edad, sexo, peso, estatura y cociente intelectual.
- 2) Patológicas: Sub-tipo de TDAH y co-morbilidades, reacciones adversas.
- 3) Conductuales: Calificación de los síntomas y severidad de acuerdo a la escala NICHQ-Vanderbilt (por padres y maestros). Resultados de la valoración médica. CPT 2 para calificación de aspectos atencionales y WISC-IV para cociente intelectual.

Las variables conductuales que califican de los síntomas del TDAH, su severidad y co-morbilidades, mediante la escala NICHQ-Vanderbilt, fueron proporcionadas por padres y maestros. Estos cuestionarios fueron entregados a las maestras de las USAER XVII que apoyaron en la logística realizada en dos escuelas primarias a la que asisten los sujetos participantes. Los cuestionarios fueron respondidos al inicio del estudio y cada dos semanas hasta completar dos 2 meses de tratamiento farmacológico que recibió el participante en el estudio. Los aspectos atencionales del sujeto también fueron evaluados con la prueba de desempeño de Conners (CPT 2), respondida en línea por cada participante en el laboratorio de cómputo de la escuela a la que asiste el sujeto. La prueba de inteligencia WISC-IV fue realizada una psicóloga y prestadores de Servicio Social de las carreras de Psicología y Psicopedagogía. Con base en los resultados obtenidos en las pruebas neuropsicológicas se emitió el informe correspondiente para cada caso y se entregó a las maestras USAER de la escuela correspondiente.

- 4) Electroencefalográficas: Periodograma y alteraciones EEG's, análisis de las señales EEG's mediante transformada rápida de Fourier para la obtención de la densidad espectral de las ondas alfa, delta, beta y teta. Relación teta/beta.

## 5.9 Instrumentos

- 1) Reporte de sospecha de TDAH (Apéndice 4), emitido por el maestro o maestra del niño o adolescente que podrían tener TDAH y en quienes se observan síntomas asociados. El reporte de sospecha fué elaborado por la maestra o maestro del niño(a) o adolescente, en la escuela a la que asisten a clases.
- 2) Escala de valoración NICHQ Vanderbilt (National Initiative for Children's Healthcare Quality). Esta escala de valoración fue aprobada por la Academia Americana de

Psiquiatría. Es utilizada en el área clínica por sus propiedades psicométricas para la detección del trastorno por déficit de atención e hiperactividad, así como para la investigación de este trastorno. Está disponible en inglés y español en dos versiones, una para padres con 55 preguntas (Apéndice 1) y otra para maestros con 43 preguntas (Apéndice 2) y a diferencia de otras escalas, incluye preguntas que permiten la valoración de comorbilidades como el trastorno de oposición desafiante (TOD), el trastorno disocial (TD), la ansiedad (ANS) y la depresión (DEP) y proporciona un informe de resultados que debe ser interpretado por el especialista. La entrega y recepción de los mismos se realizó en la escuela correspondiente. Cuando el candidato fue incluido en el estudio, los cuestionarios fueron respondidos por los mismos informantes cada 2 semanas hasta completar 2 meses de tratamiento.

- 3) WISC IV: Prueba de inteligencia de Wechsler para niños y adolescentes. Esta prueba permite determinar el cociente intelectual en niños y adolescentes. Es importante reconocer cuando el problema de inatención o bajo rendimiento escolar se debe a un bajo cociente intelectual del sujeto. Esta prueba se realizó a quienes tuvieron reporte de sospecha de TDAH por parte de su maestro o maestra y que además presentaron los síntomas del TDAH, de acuerdo a las calificaciones otorgadas por padres y maestros (escala NICHQ-Vanderbilt).
- 4) Pruebas de desempeño CNS Vital Signs: memoria visual, golpeteo de tecla, codificación de dígitos y símbolos, cambio de atención, stroop y desempeño continuo. Estas pruebas se aplicaron al participante antes y después de recibir el tratamiento farmacológico correspondiente (2 meses). Una psicóloga profesional se encargó de conducir las pruebas y se seleccionaron en función de la edad del paciente y habilidad en lectura.
- 5) Historia clínica: La valoración médica fue realizada por un especialista en trastornos neurológicos el cual elaboró la historia clínica para establecer el diagnóstico clínico. Se registraron los signos vitales del paciente, sus características físicas y se registró el tratamiento prescrito, así como los ajustes de dosis del metilfenidato que el clínico consideró pertinentes. En caso de una posible reacción adversa al medicamento, se registró en la historia clínica, y de acuerdo a la intensidad la decisión de la suspensión del tratamiento. La valoración médica se realizó antes de iniciar el

estudio (para inclusión de participantes), al inicio de la terapia para la prescripción del tratamiento y cada mes para dar seguimiento al mismo.

- 6) Electroencefalografías. Los estudios para el registro de la actividad cerebral (EEG's), y su interpretación se realizaron en el consultorio del especialista en trastornos neurológicos, con fines de diagnóstico, mediante la identificación de patrones característicos del TDAH, así como señales epileptiformes u otras alteraciones que se pudieran observar en el paciente. Este estudio se realizó, previo al inicio del estudio clínico. Para el análisis cualitativo de las señales EEG's se empleó el programa Insight 2, EEG y EEGlab.

#### 5.10 Las medidas utilizadas fueron las siguientes:

- 1) Valoración clínica, se realizó por un médico especializado en trastornos neurológicos después de conocer si el sujeto reunía los criterios de selección entre los que destaca el diagnóstico del TDAH, co-morbilidades asociadas y si no había criterios de exclusión. Se tomaron en cuenta los criterios para el diagnóstico del TDAH de la American Psychiatric Association Diagnostic and statistical, planteados en el Manual diagnóstico y estadística de los trastornos mentales (DSM IV y V).

- 2) Escala de evaluación NICHQ Vanderbilt para calificar los síntomas del TDAH, con base en los criterios del DSM-IV, incluyendo síntomas del trastorno oposicionista desafiante (TOD) y trastorno disocial (TD) de la conducta. Dicha escala está en dos versiones, una para padres (VADPRS) y otra para maestros (VADTRS). Estos cuestionarios fueron respondidos al inicio y cada 2 semanas durante los 2 meses de tratamiento, mediante entrevista directa con padres y/o maestros, vía telefónica y se tuvieron en cuenta para valorar la evolución clínica del paciente.

- 3) Pruebas de desempeño CNS Vital Signs para TDAH. Batería de pruebas computarizadas para evaluar el desempeño en línea.

- 4) Electroencefalogramas (EEG's). Los EEG's fueron obtenidos mediante la colocación de 19 electrodos en la piel cabelluda de acuerdo al sistema internacional (10-20), antes y durante sueño fisiológico posterior al desvelo durante la noche anterior, con ojos cerrados y en

reposo, sin administrar ningún medicamento para inducir el sueño en el sujeto. Los estudios electroencefalográficos se llevaron a cabo por personal capacitado, en el consultorio del especialista en trastornos neurológicos que incluye un espacio físico acondicionado para realizar la obtención de dichos estudios. El sujeto permaneció dormido durante 20 minutos aproximadamente.

## 5.11 Consideraciones éticas

### 5.11.1 Aprobación del protocolo por parte del comité de Bioética

El estudio se realizó con apego a las recomendaciones del tratado de Helsinki para investigación en seres humanos. El protocolo del estudio fue previamente aprobado por el Comité de Bioética e Investigación de la Facultad de Medicina de la UABC (Apéndice 3).

### 5.11.2 Consentimiento informado

Los padres y maestros de los niños que reunieron los criterios de selección fueron invitados a participar en el estudio y recibieron pláticas informativas para explicar la metodología y facilitar la comprensión sobre el propósito del estudio, los procedimientos, las pruebas a realizar para la detección y el diagnóstico del TDAH, selección de participantes, los cuestionarios NICHQ-Vanderbilt que deberían responder, los electroencefalogramas, la valoración médica y los medicamentos que recibirían los sujetos durante el estudio, entre otros aspectos. Se proporcionó un tríptico con la información relacionada.

Los padres de los niños participantes dieron su consentimiento con pleno conocimiento del objetivo del estudio, las pruebas y los procedimientos que se llevaron a cabo en este estudio clínico y los sujetos participantes también asintieron participar en el estudio. Se dejó en claro que estaban en libertad de abandonar el estudio en el momento que ellos quisieran sin repercusión alguna para sus hijos, tanto en la atención médica como escolar y que se guardaría la confidencialidad de sus datos personales.

Los padres de los niños participantes manifestaron contar con el asentimiento de dicho participante (Apéndice 1) y otorgaron de manera voluntaria el consentimiento, firmando el

documento denominado Forma de Consentimiento Informado (Apéndice 2), para que se le incluyera como sujeto de estudio en el Proyecto de investigación clínica: **Eficacia de la combinación de metilfenidato y valproato de magnesio en el tratamiento de niños con trastorno por déficit de atención e hiperactividad**, luego de haber conocido y comprendido en su totalidad, la información sobre dicho proyecto y sobre los riesgos y beneficios directos e indirectos de su colaboración en el estudio.

## 5.12 Valoración de Eficacia

### 5.12.1 Escala de Valoración

La evolución de pacientes a partir de recibir el tratamiento para el TDAH se clasificó como: Respondedores ( $\geq 25\%$  reducción in puntajes ADHD-RS), No Respondedores ( $< 25\%$  reducción o  $< 25\%$  incremento en puntajes ADHD-RS ), y exacerbación de los síntomas ( $\geq 25\%$  incremento en puntajes ADHD-RS) de acuerdo a Kanemura y col. [39]. Otro criterio utilizado fue el Índice de Cambio Fiable (Reliable Change Index o RCI por sus siglas en inglés). Así, aquéllos pacientes con un RCI  $> 1.96$  fueron considerados como respondedores al tratamiento farmacológico. El RCI se calculó como la diferencia entre los puntajes antes y después del tratamiento, dividido por el error estándar de las diferencias de los puntajes al inicio y a las 8 semanas de tratamiento[40].

### 5.12.2 Pruebas de desempeño

Las pruebas de desempeño que realizaron los participantes, corresponden a la batería de pruebas de desempeño CNS Vital Signs para ser respondidas en línea: memoria visual, golpeteo de tecla, codificación de dígitos y símbolos, cambio de atención, stroop y desempeño continuo. Estas pruebas fueron seleccionadas de acuerdo al grado escolar o a la capacidad del sujeto para leer y escribir.

Para evaluar aspectos atencionales, los niños realizaron la prueba CPT o Continuous performance test por sus siglas en ingles, proporcionada por CNS Vital Signs[41]. Esta es una prueba de desempeño en la que más de 2 errores en total puede ser clínicamente significativa y más de 4 errores son indicativos de disfunción atencional. La prueba arroja

reportes que muestran: Respuestas Correctas, Errores de Omisión, Errores de Comisión y Tiempo de Elección de la Respuesta Correcta.

### 5.13 Análisis Estadístico

1. La comparación estadística de las características demográficas de los sujetos que integraron ambos grupos se llevó a cabo empleando una prueba t pareada de dos colas.
2. Para la comparación de la eficacia de los tratamientos se empleó la prueba t (n=15 por grupo), considerando varianzas iguales o desiguales según fue el caso.
3. Comparación de la eficacia de los tratamientos de prueba y referencia mediante la prueba de hipótesis para 2 medias.
4. Para determinar el coeficiente de confiabilidad de la prueba VADPRS y VADTRS, se utilizó el programa SPSS Statistics version 20.
5. El análisis de resultados de los EEG's, fue cualitativo y cuantitativo. Se realizó un análisis de Varianza para determinar las diferencias entre los grupos.

## 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 6.1 Detección de niños con TDAH

La escuela Martín Bautista/USAER XVII, atendió a 330 niños durante el ciclo escolar 2014-2015 y se emitieron 32 reportes de sospecha de TDAH, de los cuáles 17 presentaron los síntomas relacionados con dicho trastorno, de acuerdo a la percepción de los padres y los maestros. En 8 casos se detectaron síntomas del TDAH por parte del maestro/maestra, pero no fueron observados por los padres (discrepa papá/mamá) y en 3 casos los síntomas fueron detectados por los padres de los niños pero no fueron observados por los maestros (discrepa maestro/maestra) (Figura 2 y Tabla 3).

La escuela Francisco Javier Mina/USAER XVII, atendió a 360 niños durante el ciclo escolar 2014-2015 y fueron emitidos 34 reportes de sospecha de TDAH, de los cuáles 18 presentaron los síntomas relacionados con dicho trastorno, de acuerdo a la percepción de los padres y los maestros. En 14 casos se detectaron síntomas del TDAH por parte del maestro/maestra, pero no fueron observados por los padres (discrepa papá/mamá) y en 1 caso los síntomas fueron detectados por los padres de los niños pero no fueron observados por los maestros por lo que se clasificó como (discrepa maestro/maestra) (Figuras 2 y 3 y Tabla 3).

En el periodo 2015-2, se detectaron 2 niñas con TDAH en la escuela Martín Bautista y se realizaron las pruebas de inteligencia WISC IV, posteriormente se cambiaron a la escuela Torres Quintero y se actualizaron los cuestionarios VADTRS, los cuales fueron respondidos por los nuevos maestros.

A los sujetos con síntomas de TDAH, detectados por padres y maestros, se les realizó la prueba de inteligencia WISC-IV para la valoración del coeficiente intelectual, poder hacer la selección de quienes presentaron un coeficiente intelectual  $\geq 70$  y proceder con la valoración médica y el estudio electroencefalográfico por el especialista en trastornos neurológicos. En los Anexos 5 y 6 se presentan los resultados obtenidos en la escala de valoración NICHQ-Vanderbilt y la prueba de inteligencia WISC-IV para niños y adolescentes.

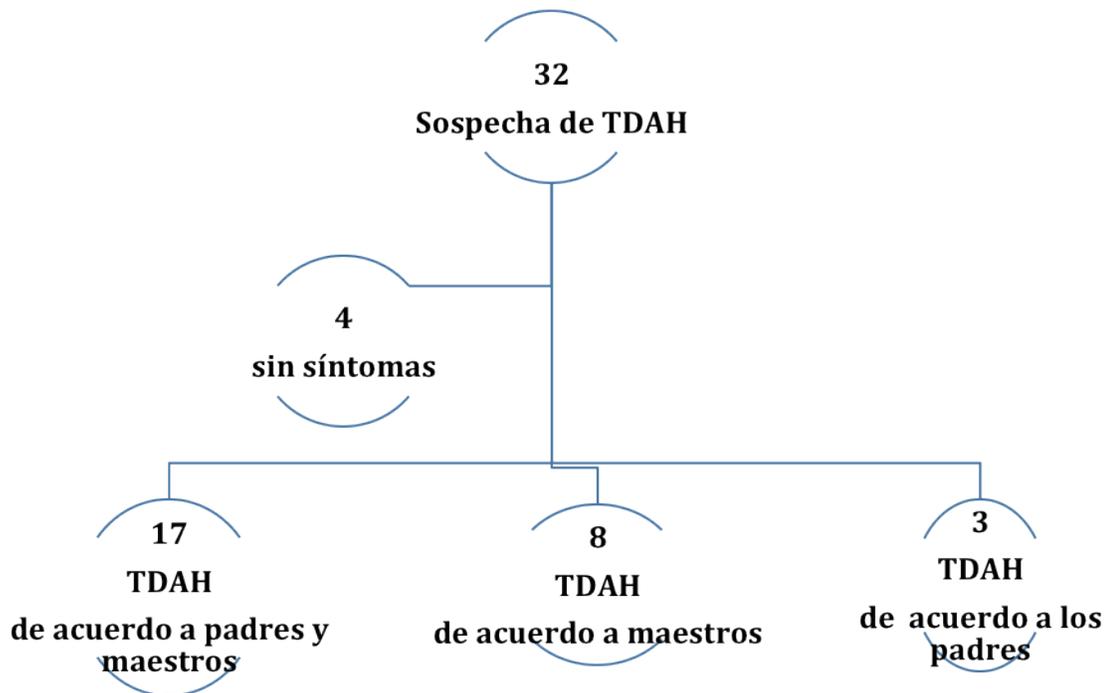


Figura 2. Diagrama de flujo de los casos detectados durante la selección de participantes de la escuela Martín Bautista, periodo 2014-2015.

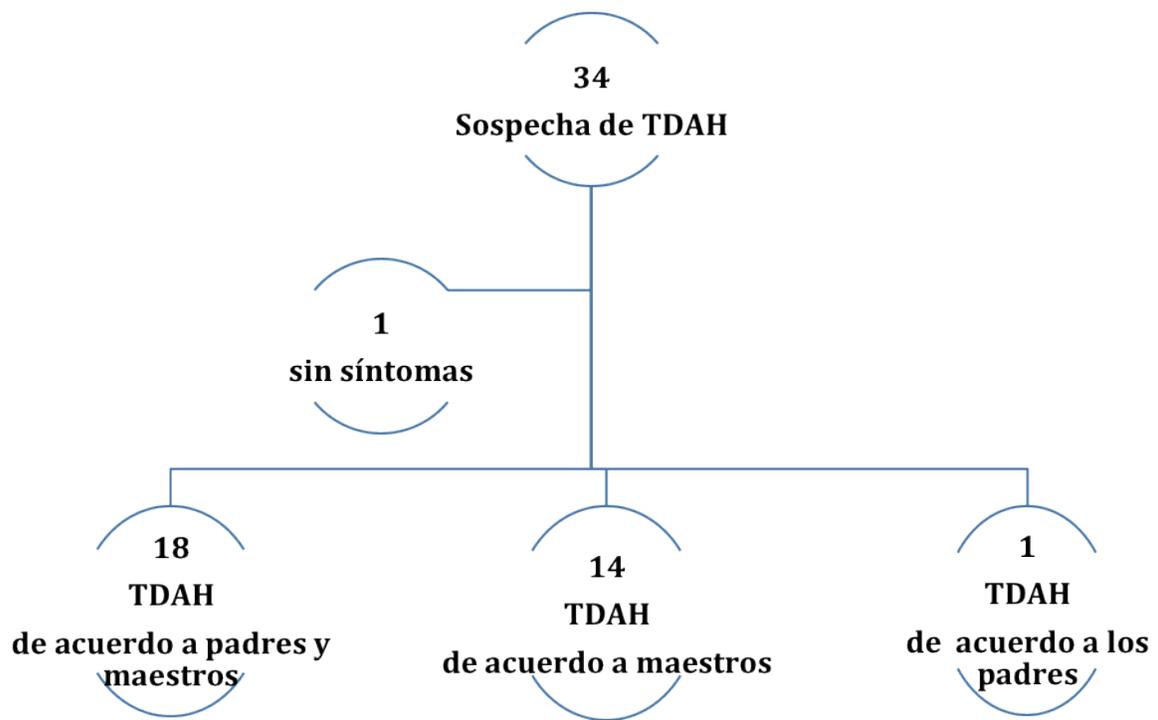


Figura 3. Diagrama de flujo de los casos detectados durante la selección de participantes de la escuela Francisco Javier Mina, periodo 2014-2015.

Tabla 3. Detección de niños con TDAH en las escuelas primarias Martín Bautista y Francisco Javier Mina de la Cd. de Tijuana, B.C.

Detección de casos	Martín Bautista Muñoz (N=330)	Francisco Javier Mina (N=360)
<b>Probable TDAH</b>	33 (10 %)	34 (9.4 %)
<b>TDAH</b>	21 (6.36 %)	18 (5.0 %)
<b>Sin TDAH</b>	4	1
<b>Discrepa mamá/papá</b>	5	14
<b>Discrepa maestro/a</b>	2	1
<b>TDAH medicado no controlado</b>	1	1
<b>Sub tipos de TDAH</b>		
<b>Predominio en Inatención</b>	10	2
<b>Combinado</b>	10	16
<b>Predominio en *HIP/IMP</b>	1	0

\*HIP/IMP: hiperactivo/impulsivo

## 6.2 Resultados del estudio clínico.

### 6.2.1 Subtipos y comorbilidades asociadas

Con respecto a los cuestionarios respondidos por los padres (VADPRS), los subtipos o presentaciones de TDAH observados en el grupo que recibió la combinación, fueron: combinado (n=9) y con predominio en inatención (n=5). En el grupo que recibió MPH, el subtipo más común fue el combinado (n=7), seguido del que tiene predominio en inatención (n=5) y por último, el que tiene predominio en hiperactividad/impulsividad (n=2) (Figura 4). El Trastorno Oposicionista Desafiante (TOD) fue observado en 8 casos del grupo que recibió el tratamiento combinado y en 4 casos para el grupo de MPH. La ansiedad y depresión (ANX/DEP) se presentó en un caso del grupo que recibió la combinación.

De acuerdo a los cuestionarios respondidos por los maestros, (VADTRS), el TOD se observó en dos casos en el grupo de la combinación y en un caso en el grupo que solo recibió MPH, sin embargo, ANX/DEP fue observada en 3 pacientes del grupo que recibió la combinación y en 1 caso para el grupo de MPH (Tabla 4).

### 6.2.2 Características de los participantes

En el presente estudio, la mayoría de los niños con TDAH fueron de sexo masculino (64.3%) con una relación niña:niño de 1:2. Este valor difiere al documentado por otros autores, en donde la relación niña:niño varía de 1:3 a 1:16 [42]. Con base en la escala VADPRS la presentación o subtipo de TDAH Combinado (incluye inatención e hiperactividad/impulsividad) se detectó en el 50% de los pacientes, seguido por Inatención en el 35.7% y en menor frecuencia Hiperactividad/impulsividad en el 7.14%.

El trastorno oposicionista desafiante (TOD) fue la principal comorbilidad observada y se presentó con mayor frecuencia (8 vs 4) en el grupo que recibió MPH + VAL (Tabla 4). Entonces, el grupo de pacientes que recibió el tratamiento de MPH + VAL tenía el doble de sujetos con una comorbilidad del TOD asociada al TDAH y por lo tanto estas diferencias clínicas podrían haber impactado los resultados de la eficacia de los tratamientos administrados

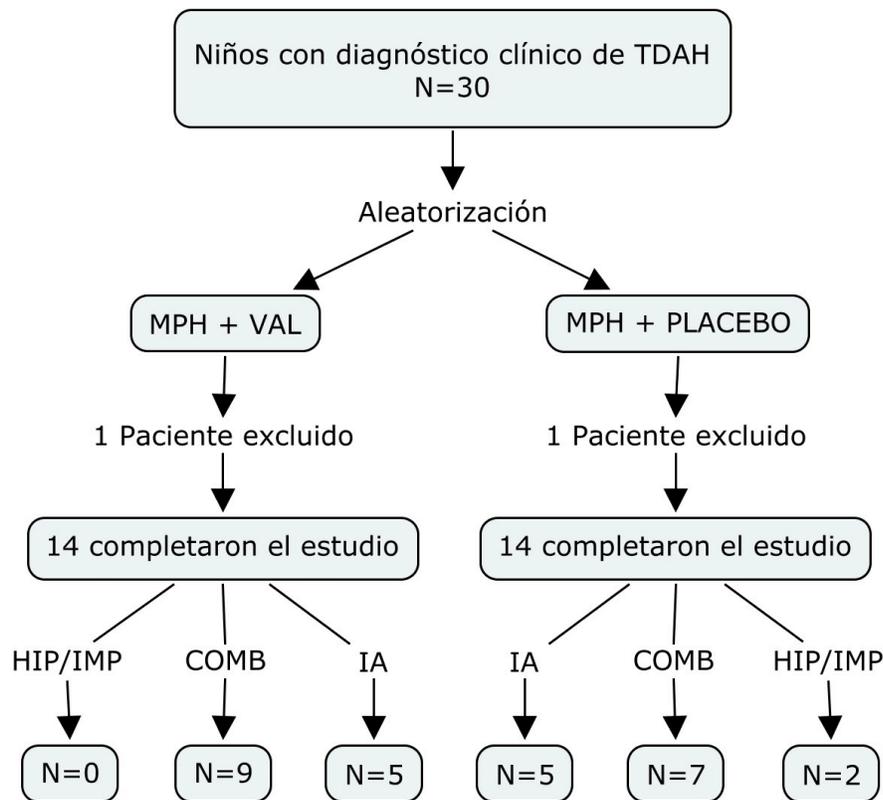


Figura 4. Pacientes con TDAH participantes en el estudio y sus subtipos: predominio en hiperactivo/impulsivo (HIP/IMP), predominio en inatención (IA) y combinado (COMB).

De los 30 pacientes que fueron incluidos en el estudio, dos (una niña y un niño) abandonaron el estudio en la 2da. y 6ta. semana, por presentar ansiedad como posible RAM (la niña), y por un problema ajeno al estudio (el niño) (Figura 4). 28 participantes completaron el estudio, 14 en cada grupo, 18 niños y 10 niñas cuya edad fue de  $9.3 \pm 2.2$  años y  $7.9 \pm 0.99$  años para MPH + VAL y MPH + placebo, y con un peso corporal de  $38 \pm 12.26$  kg y  $27 \pm 6.11$  kg respectivamente. Las características físicas de los sujetos se presentan en la Tabla 4. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en relación al Coeficiente Intelectual (CI) de acuerdo a la prueba t, sin embargo; se encontraron diferencias significativas en la edad y el peso de los pacientes de acuerdo a la prueba t.

Tabla 4: Comparación de las características de los pacientes que integraron los grupos de estudio.

Variable		MPH + VAL n=14	MPH n=14	Total	p
Edad (promedio ± DE)		9.3 ± 2.2 (años)	7.9 ± 0.99 (años)		<0.05
Peso (promedio ± DE)		38 ± 12.26 kg	27 ± 6.11 kg		<0.05
CI (WISC-IV) (promedio ± DE)		82.5 ± 10.46	86.4 ± 14.53		ns
Niño		9	9	18	ns
Niña		5	5	10	ns
MPH dosis		0.28 ± 0.12	0.36 ± 0.08		ns
VAL dosis		3.00 ± 1.23	-		
Tipo de★TDAH	COMB	9	7	16	
(⊙VADPRS)	PIA	5	5	10	
	PHIP/IMP	0	2	2	
Tipo de ★TDAH	COMB	5	7	12	
(●VADTRS)	PIA	8	7	15	
	PHIP/IMP	1	0	1	
TOD	⊙VADPRS	8	4	12	
	●VADTRS	2	1	3	
ANS/DEP	⊙VADPRS	1	0	1	
	●VADTRS	3	1	4	

CI = Coeficiente intelectual; WISC-IV = Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños, versión IV; TOD Trastorno Oposicionista Desafiante; ★Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad; ⊙Escala Vanderbilt para Padres para Diagnóstico del TDAH; ●Escala Vanderbilt para Maestros para Diagnóstico del TDAH; ns = no significativa

Cada grupo estuvo integrado por 9 niños y 5 niñas. El grupo que recibió MPH + VAL estuvo integrado por niños de mayor edad y mayor peso ( $p < 0.05$ ) que el que solo recibió MPH. Las dosis de MPH fueron de  $0.28 \pm 0.12$  mg/kg/día para el grupo que recibió la combinación, ligeramente menores a las dosis de  $0.36 \pm 0.08$  mg/kg/día para el grupo que solo recibió MPH, sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon con la prueba t (Tabla 4). La dosis de VAL fue de  $3 \pm 1.23$  mg/kg/día durante todo el estudio. Los sujetos asignados a cada grupo así como el sub-tipo de TDAH y co-morbilidad se presentan en las Tablas 5 y 6.

Tabla 5. Sub tipo de TDAH y co-morbilidad neurológica, de acuerdo a la escala NICHQ-Vanderbilt. Grupo 1 (MPH + VAL).

No.	Sub-tipo TDAH	Síntomas de TDAH y Co-morbilidad neurológica	
		Según padres	Según maestros
1	COMB	COMB/NEG-DES	PFA
8	PFA	PFA	PFA/ANS-DEP
10	COMB	COMB/NEG-DES	PFA/ANS-DEP
11	COMB	COMB	COMB/NEG-DES, ANS-DEP
12	PFA	PFA/NEG-DES	PFA
13	COMB	COMB/NEG-DES, ANS-DEP	PHIP-IMP, ANS-DEP
14	PFA	PFA	PFA
15	COMB	COMB/NEG-DES	COMB
18	COMB	COMB, NEG-DES	COMB
20	COMB	COMB, NEG-DES, TC, ANS-DEP	PFA
21	COMB	COMB	PFA
22	COMB	COMB, NEG-DES	COMB
24	PFA	PFA E HIP	PFA
27	PFA	PFA	PFA
28	COMB	COMB	COMB

PFA: Predominio con falta de atención, COMB: Combinado, PHIP-IMP: Predominio hiperactivo-impulsivo, HIP: Hiperactivo, NEG-DES: Negativista desafiante, ANS-DEP: Ansiedad-depresión, TC: Trastorno de la conducta.

Tabla 6. Sub tipo de TDAH y co-morbilidad neurológica, de acuerdo a la escala NICHQ-Vanderbilt. Grupo 2 (MPH + Placebo).

No.	Sub-tipo TDAH	Síntomas de TDAH y Co-morbilidad neurológica	
		Según padres	Según maestros
2	PFA	PFA	PFA
3	PFA	PFA	PFA
4	COMB	PHIP-IMP/NEG-DES	PFA
5	COMB	COMB	COMB
6	COMB	COMB	COMB
7	COMB	PHIP-IMP	COMB/NEG-DES
9	COMB	COMB/NEG-DES	PFA
16	COMB	NEG-DES	COMB
17	COMB	COMB	COMB
19	PFA	PFA	PFA
23	COMB	PFA	COMB, ANS-DEP
25	PFA	PFA	PFA
26	PFA	PFA, NEG-DES	PFA, HIP
29	COMB	COMB	PFA
30	COMB	COMB	COMB

PFA: Predominio con falta de atención, COMB: Combinado, PHIP-IMP: Predominio hiperactivo-impulsivo, NEG-DES: Negativista desafiante, ANS-DEP: Ansiedad-depresión.

### 6.3 EEG's

#### 6.3.1 Análisis cualitativo de los EEG's

A partir de las señales EEG's, se determinó el grado de madurez cortical de cada paciente. Los resultados se presentan en la Tabla 7. En ella se puede observar que 6 pacientes del grupo que recibió la combinación y 5 pacientes del grupo que recibió MPH presentaron un retraso en la maduración cortical. Todos los casos presentaron anormalidad paroxística en forma de ondas hipersincrónicas, localizadas principalmente en las regiones centrales y frontotemporales de ambos hemisferios. Se encontró un retraso en la maduración de la corteza cerebral en 11 pacientes (39%); 6 del grupo que recibió MPH + VAL y 5 del grupo que recibió MPH (Tabla 7).

La anormalidad paroxística (AP) incorpora una variedad de señales EEG' entre las que se encuentran las espigas focales, espigas generalizadas o la combinación de espiga y onda lenta que pueden estar presentes en el EEG de niños sin epilepsia (17). Las espigas u ondas hipersincrónicas fueron observadas principalmente en las regiones central, frontal y temporal.

Tabla 7. Retraso en la maduración de la corteza cerebral de los participantes por grupo de estudio.

Grupo	Paciente	1	8	10	11	12	13	14	15	18	20	22	24	27	28
	MPH + VAL	Retraso en la Maduración cortical	No	SI	No	No	No	Sí	Sí	SI	SI	No	Sí	No	No
Grupo MPH	Paciente	2	4	5	6	7	9	16	17	19	23	25	26	29	30
	Retraso en la Maduración cortical	Sí	No	Sí	Sí	No	No	No	Sí	No	No	No	Sí	No	No

### 6.3.2 Análisis cuantitativo de los EEG's

Los resultados del análisis cuantitativo de los EEG's se presentan en la Tabla 8. Las bandas de potencia, que fueron evaluadas con referencia en el vértex o Cz fueron: delta 1, delta 2, teta, alfa, beta 1, beta 2 y la relación teta/beta. Las señales mostraron también una excesiva actividad de onda lenta ("teta": 3.5-8.0 Hz) y disminuía actividad de onda rápida o "beta"(13-21 Hz), con alta relación teta/beta. Dicho patrón ha sido reconocido en pacientes con TDAH[43][44]. En los niños que participaron en el estudio, encontramos 2 de los 3 principales perfiles descritos en pacientes con TDAH: Retraso en la maduración cortical, caracterizado por elevada actividad de onda lenta y deficiencias en onda rápida. Ello se presentó en 11 pacientes, 6 para el grupo combinado y 5 para el grupo de MPH, lo que le atribuyó mayor complejidad clínica al grupo de que recibió la combinación y aunque la inmadurez cortical se relaciona con una respuesta pobre y variable al tratamiento con psicoestimulantes como el MPH, la respuesta fue la misma que para el grupo que solo recibió MPH. El perfil hipoexcitado caracterizado por elevada onda teta y relación teta/beta, así como deficiencias de actividad beta) se presentó en todos los casos.

Se compararon dichos resultados con los descritos por Snyder y col.[45] y se observaron valores mas altos en onda "delta" relación teta/beta (Tabla 8). Ello podría atribuirse a que el procedimiento para obtener el EEG en ambos estudios fue diferente. En nuestro caso, los EEG's se realizaron con el paciente dormido (por lo que las ondas delta son más abundantes), mientras que en el estudio de Snyder y col., los EEG's se realizaron con el paciente despierto, ojos cerrados

## 6.4 Evaluación de la eficacia

### 6.4.1 Escala de valoración NICHQ-Vanderbilt

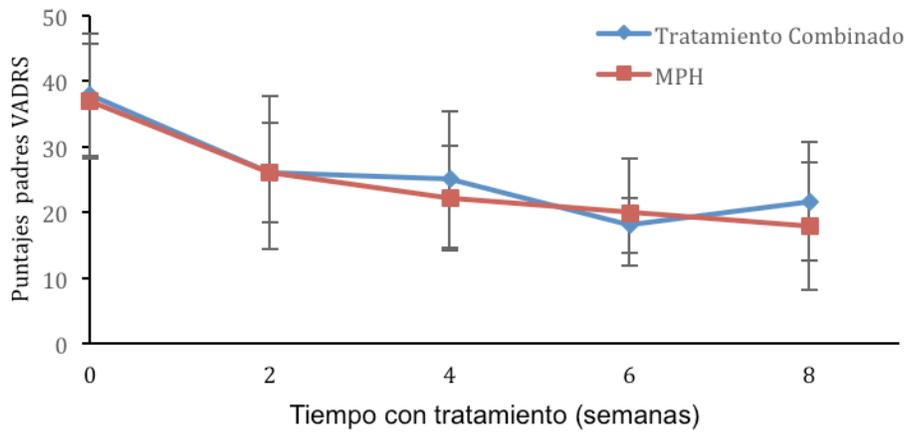
Los padres y maestros de los participantes, respondieron los cuestionarios NICHQ-Vanderbilt (versión completa), antes de iniciar el tratamiento farmacológico y cada 2 semanas. Dado que se empleó la versión simplificada para el seguimiento, solamente se calificaron los síntomas de TDAH y el desempeño del niño/niña, contestando las pregunta 1-18 y 48-55 (versión para padres) o las preguntas 1-18 y 37-43 (versión para maestros).

Las Figuras 5 y 6 muestran los puntajes promedio obtenidos de las calificaciones otorgadas por padres (VADPRS) y maestros (VADTRS), mientras que en la Tabla 9 se presentan los puntajes comparativos según padres (VADPRS) y maestros (VADTRS), obtenidos antes y al completar 2 meses de tratamiento para cada grupo.

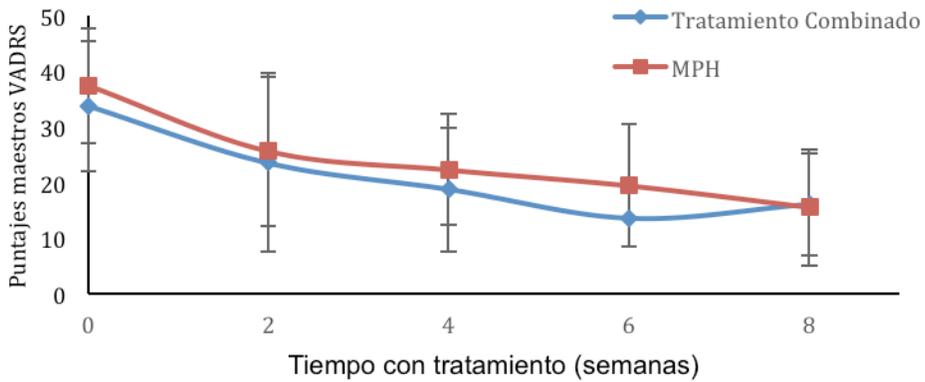
Tabla 8: Análisis cuantitativo del EEG, potencia relativa con referencia en el vértex o CZ y relación Teta/Beta.

Grupo	Porcentaje de Potencia Relativa Promedio (DE)						Relación Teta/Beta
	Delta 1	Delta 2	Teta	Alfa	Beta 1	Beta 2	
MPH+VAL N=14	34.8 (15.2)	27.5 (5.4)	21.2 (9.7)	7.4 (3.0)	2.8 (1.8)	0.1 (0.1)	12.7 (12.7)
MPH N=14	28.1 (6.7)	31.5 (8.7)	24.0 (7.1)	7.2 (3.2)	2.5 (1.4)	0.1 (0.1)	12.6 (6.6)
P Intergrupo	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
TDAH 6-11 años [45]	22.7 (6.7)	22.9 (4.6)	31.6 (6.4)	15.6 (5.5)	4.8 (2.1)	2.5 (1.3)	7.4 (3.3)

ns = no significativa, (nivel de significancia 0.05)



**Figura 5. Puntajes VADPRS, valores promedio  $\pm$  DE con tratamiento combinado y MPH solo.**



**Figura 6. Puntajes VADTRS, valores promedio  $\pm$  DE con tratamiento combinado y MPH solo.**

Tabla 9: Puntajes VADPRS y VADTRS inicial y final (al completar 8 semanas de tratamiento).

Puntajes	MPH + VAL			RCI	MPH			RCI
	Promedio (DE)				Promedio (DE)			
	Inicial N=14	Semana 8 N=14	Intragrupo Valor P		Inicial N=14	Semana 8 N=13	Intragrupo Valor P	
<b>VADPRS</b>								
Total	37.64 (8.98)	21.5 (8.7)	<0.05	3.2 (1.97)	36.86 (8.72)	17.86 (9.76)	<0.05	3.2 (1.97)
Inatención	21.29 (3.89)	11.93 (6.07)	<0.05		19.29 (4.55)	9.76 (4.04)	<0.05	
Hiperactividad/impulsividad	17.07 (7.01)	8.71 (4.63)	<0.05		17.57 (5.80)	8.07 (6.19)	<0.05	
<b>VADTRS</b>								
Total	33.86 (11.58)	16.08 (9.20)	<0.05	2.8 (1.78)	37.36 (10.29)	15.46 (10.42)	<0.05	3.85 (1.78)
Inatención	20.00 (6.05)	10.23 (5.10)	<0.05		21.71 ± 4.95	10.69 (6.22)	<0.05	
Hiperactividad/impulsividad	13.86 (7.86)	6.31 (6.44)	<0.05		15.64 ± 8.02	4.77 (5.02)	<0.05	

RCI: Índice de cambio fiable

Se consideró que un paciente responde al tratamiento si presenta una reducción del 25% en los puntajes. De acuerdo a los cuestionarios VADPRS, ambos tratamientos fueron efectivos. Para el caso del MPH solo, el valor de eficacia fue de 71.4%. Estos resultados concuerdan con los valores publicados por otros autores (70-80%), relacionados con la eficacia del MPH [46][47]. En el caso de la combinación, el valor de eficacia fue de 87.5%. En este grupo se encontró una mayor reducción de los síntomas del TDAH (57% versus 48.45%). En el grupo que recibió la combinación, de los cuatro casos clasificados como no respondedores (28.6%), la puntuación disminuyó entre 18.52 a 23.3% en tres casos y uno presentó un incremento de 6.9%. En el grupo de MPH, del 14.3% de no respondedores, el puntaje disminuyó en 4.87% en un caso y en el otro caso el puntaje se incrementó en 2.7%.

Las puntuaciones totales disminuyeron de  $37.64 \pm 8.98$  a  $21.5 \pm 8.7$  y de  $36.86 \pm 8.72$  a  $17.86 \pm 9.76$  para el grupo combinado y MPH respectivamente. Además, Los puntajes de inatención disminuyeron de  $21.29 \pm 3.89$  a  $11.93 \pm 6.07$  y  $19.29 \pm 4.55$  a  $9.76 \pm 4.04$  para los grupos que recibieron el tratamiento combinado y MPH respectivamente. Los puntajes de Hiperactividad/impulsividad disminuyeron de  $17.07 \pm 7.01$  a  $8.71 \pm 4.63$  y de  $17.57 \pm 5.80$  a  $8.07 \pm 6.19$  para los grupos combinado y MPH respectivamente.

Cuando los síntomas fueron calificados por los maestros (VADTRS), encontramos que en ambos grupos, el 92.3% de los niños respondieron al tratamiento. En este caso, las puntuaciones disminuyeron de  $33.86 \pm 11.58$  a  $16.08 \pm 9.20$  y de  $37.36 \pm 10.29$  a  $15.46 \pm 10.42$ , para el grupo que recibió la combinación y MPH respectivamente. Los puntajes de Inatención fueron de  $20.00 \pm 6.05$  a  $10.23 \pm 5.10$  para el grupo de la combinación y  $21.71 \pm 4.95$  a  $10.69 \pm 6.22$  para MPH. Los puntajes de Hiperactividad/impulsividad disminuyeron de  $13.86 \pm 7.86$  a  $6.31 \pm 6.44$  para el grupo de la combinación y de  $15.64 \pm 8.02$  a  $4.77 \pm 5.02$  para MPH.

Respecto a los puntajes iniciales y finales de ambos grupos, se encontraron diferencias estadísticamente significativas (intragrupo), sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos, respecto a puntajes totales, Inatención o Hiperactividad/impulsividad (Tabla 9). El análisis de Confiabilidad determinado para ambos instrumentos VADPRS y VADTRS fue de 0.871 y 0.842 respectivamente. Los valores promedio de Índice de cambio fiable (RCI por sus siglas en inglés) y la desviación estandar (DE) para ambos tratamientos se presentan en la Tabla 10.

#### 6.4.2 Pruebas de desempeño

La prueba de desempeño CPT fue utilizada para evaluar aspectos atencionales. Los resultados promedio obtenidos se presentan en la Tabla 11, mientras que los resultados individuales se muestran en los Apéndices 6 y 7. Los resultados mostraron que, en ambos grupos se presentó una mejoría en el desempeño de la mayoría de los pacientes a las 8 semanas de tratamiento. (Tabla 11). Las respuestas correctas incrementaron de  $36.46 \pm 3.62$  a  $38.69 \pm 1.84$  y de  $33.64 \pm 7.53$  a  $36.79 \pm 3.89$ , los errores de omisión disminuyeron de  $3.54 \pm 3.62$  a  $1.31 \pm 1.84$  y  $6.36 \pm 7.53$  a  $3.21 \pm 3.87$ , los errores de comisión disminuyeron

de  $5.08 \pm 4.89$  a  $3.08 \pm 3.57$  y  $5.07 \pm 4.60$  a  $2.93 \pm 3.10$  y el tiempo requerido para la selección de la respuesta correcta disminuyó de  $631.38 \pm 94.62$  a  $599.38 \pm 88.39$  y  $675.64 \pm 61.58$  a  $660.14 \pm 66.62$  para el grupo Combinado y el que recibió únicamente MPH, respectivamente.

Tabla 10. Índice de cambio confiable logrado en cada paciente por grupo.

Paciente	MPH + VAL		Paciente	MPH	
	RCI			RCI	
	Padres	Maestros		Padres	Maestros
1	3.34	2.47	2	1.17	2.62
8	1.38	0.77	4	-0.17	2.62
10	2.36	4.02	5	1.51	2.97
11	5.7	5.1	6	3.02	1.05
12	-0.39	1.55	7	2.35	7.16
13	2.95	nd	9	5.2	2.79
14	0.98	1.08	16	4.53	nd
15	1.77	5.87	17	4.87	4.71
18	1.96	0.77	19	0.31	3.49
20	3.93	1.08	23	3.02	3.49
22	5.89	2.78	25	3.86	2.79
24	4.72	4.33	26	3.86	7.16
27	4.72	2.32	29	4.36	4.54
28	5.7	4.64	30	6.71	4.71
Promedio	3.21	2.83	Promedio	3.19	4.41
D.E.	1.97	1.78	D.E.	1.97	1.78

RCI: Índice de cambio confiable (o reliable change index por sus siglas en inglés); nd: no disponible

Aunque los pacientes tuvieron un mejor desempeño escolar de acuerdo a notificación de sus maestras/maestros, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para las 4 categorías de la CPT. Se ha reconocido que las pruebas estadísticas que toman en cuenta valores grupales, tienen limitaciones para su uso en investigación clínica, psiquiatría o psicología, dado que se fundamentan en acciones de grupo y no proveen información acerca de la significancia clínica de los cambios que ocurren en el paciente como resultado de la intervención farmacológica [48][40], Por lo tanto, la reducción en los errores detectados con la CPT pueden ser clínicamente significativos aunque no sean estadísticamente significativos, como podemos observar en los pacientes de nuestro estudio, en donde los errores de omisión disminuyeron de 3.5 to 1.3 y 6.4 a 3.2 para el grupo de la combinación y el de MPH respectivamente; por lo tanto, en el grupo de la combinación, la puntuación se acerca al valor mínimo esperado para un sujeto de edad similar que no tiene TDAH, por lo que se puede apreciar que la evolución clínica fue ligeramente mejor en el grupo que recibió la combinación de MPH + VAL. Los resultados correspondientes a atención simple y compleja se presentan en el Apéndice 6.

Tabla 11. Prueba de desempeño continuo (mean  $\pm$  SD), al inicio y al completar 8 semanas de tratamiento.

CPT	Grupo MPH + VAL n=13			Grupo MPH n=14		
	Inicial	Final	P	Inicial	Final	P
Respuestas Correctas	36.46 $\pm$ 3.62	38.69 $\pm$ 1.84	ns	33.64 $\pm$ 7.53	36.79 $\pm$ 3.89	ns
Errores de Omisión	3.54 $\pm$ 3.62	1.31 $\pm$ 1.84	ns	6.36 $\pm$ 7.53	3.21 $\pm$ 3.87	ns
Errores de Comisión	5.08 $\pm$ 4.89	3.08 $\pm$ 3.57	ns	5.07 $\pm$ 4.60	2.93 $\pm$ 3.10	ns
Tiempo de Reacción de Elección Correcta	631.38 $\pm$ 94.62	599.38 $\pm$ 88.39	ns	675.64 $\pm$ 61.58	660.14 $\pm$ 66.62	ns

P: valor de probabilidad; ns: no significativo (nivel de significancia 0.05)

## 6.5 Efectos Adversos

Los efectos adversos reportados por los padres de los niños participantes se muestran en la Tabla 12. De los 8 efectos adversos informados, la irritabilidad fue el más frecuente al ser reportado en 3 casos, 2 en el grupo que recibió el tratamiento combinado. Los síntomas de ansiedad y dolor de cabeza fueron reportados en 2 casos. 8 pacientes reportaron uno de los siguientes síntomas: irritabilidad, diarrea, náusea y vómito, propenso a llorar, dolor de estómago y dificultad para dormir. Estos fueron moderados y transitorios. Al comparar los valores, 8 casos (53.3%) del grupo combinado y 4 (26.6%) del grupo que recibió MPH reportaron efectos adversos durante el estudio. Dos casos (uno de cada grupo) abandonaron el estudio, en un caso se estableció la causalidad de la reacción adversa como “probable”, con base en el algoritmo de Naranjo [38] (Tabla 1) las otras fueron clasificadas como “posibles” Los efectos adversos fueron de leves a moderados y de corta duración y son similares a los documentados por otros autores [49][46][50].

Tabla 12. Efectos Adversos Reportados por Grupo de Estudio.

Efecto adverso	MPH+VAL grupo (n=14) No. de Paciente	MPH (n=14) No. de Paciente
Irritabilidad	1,12	8
Ansiedad	*21	26
Diarrea	15	
Dolor de cabeza	26	5
Náusea y vómito	14	
Propenso a llorar	20	
Dolor de estómago		26
Disficultad para dormir	10	

\* Abandonó el estudio

## 6.6 Relación entre los perfiles EEG's y la respuesta al tratamiento

Se identificaron dos perfiles EEG's en los niños del estudio clínico: 1) Retraso en a maduración cortical y 2) hipoexcitación (exceso de onda lenta "teta" y alta relación teta/beta). Los perfiles EEG's que muestran inmadurez o retraso en la maduración cortical se han asociado con una alta variabilidad en la respuesta al tratamiento farmacológico y con una pobre respuesta al tratamiento con Metilfenidato [51]. Respecto al perfil hipoexcitado, diferentes autores han establecido que, el exceso en onda lenta ("teta") está relacionado con una buena respuesta a los psicoestimulantes como el MPH ("respondedores")[51].

Los resultados del presente estudio mostraron que, 20 de los 28 pacientes (71.4%) con TDAH que participaron en el estudio, presentaron un cambio clínicamente significativo en el índice de cambio fiable ( $RCI > 1.96$ ) y que la respuesta al tratamiento puede estar relacionada con el perfil EEG del paciente en el que el 100% de los casos presentaban exceso de onda lenta por lo que se esperaría una buena respuesta al tratamiento.

### 6.6.1 Eficacia del tratamiento en el grupo de pacientes a los cuales se les administró MPH

Al administrar el MPH solo, se encontró que la eficacia del tratamiento fue de 71.4% y 92.3% de acuerdo a padres ( $n=14$ ) y maestros ( $n=13$ ), respectivamente. De los 9 pacientes que tenían un grado de madurez cortical adecuado, 7 de ellos respondieron al tratamiento (78%). De los 5 casos con inmadurez cortical, 3 (60%) respondieron al tratamiento (Tabla 13). Los resultados mostraron que, para este subgrupo, la respuesta fue más variable, lo cual concuerda con lo reportado previamente por Martin y colaboradores [52].

### 6.6.2 Eficacia del tratamiento en el grupo de pacientes a los cuales se les administró MPH + VAL

El grupo que recibió la combinación de MPH + VAL, presentó una eficacia al tratamiento de 71.4% y 61.5% de acuerdo a padres ( $n=14$ ) y maestros ( $n=13$ ), respectivamente. 8 pacientes tuvieron un adecuado grado de madurez cortical de los cuales 7 respondieron favorablemente (87.5%). De los 6 pacientes tuvieron inmadurez cortical, 3 respondieron favorablemente al tratamiento (50%), Tabla 13.

El porcentaje de pacientes sin retraso en su maduración cortical que respondieron al tratamiento (respondedores si ICR>1.96) fue ligeramente mayor en el grupo que recibió la combinación de MPH + VAL (87.5% vs 77.7%) (Tabla 13), a pesar de que este grupo estuvo conformado por más pacientes con retraso en su maduración cortical y el doble de sujetos con TND (Tabla 4). La mayor complejidad clínica, de este grupo podría haber impactado en los resultados de la eficacia de los tratamientos administrados.

Tabla 13. Relación entre inmadurez cortical y la respuesta al tratamiento con base en el ICR.

GRUPO COMBINADO		GRUPO MPH	
Con inmadurez cortical	Adecuada maduración	Con inmadurez cortical	Adecuada maduración
1.38	3.34	1.17	-0.17
2.95	2.36	1.51	2.35
0.98	5.7	3.02	5.2
1.77	-0.39	4.87	4.53
1.96	3.93	3.86	0.31
5.89	4.72		3.02
	4.72		3.86
	5.7		4.36
			6.71

## 6.7 Dosis de MPH y VAL administradas

En general, las dosis recomendadas de MPH van de 0.6 a 1 mg/kg/día [53]. En un estudio realizado en niños con TDAH se comparó la efectividad del MPH a dosis bajas (0.28 mg/kg/día) vs dosis altas (0.56 mg/kg/día)[54], se encontró que las dosis bajas se relacionaron con una disminución de la impulsividad, mientras que las dosis altas, se relacionaron con la disminución de la impulsividad y menor inatención. La dosis de MPH recomendada en el protocolo del presente estudio fue de 10-20 mg/día (0.3-0.5 mg/kg/día), y está clasificada como dosis baja [55]. Aunque el tamaño de muestra fue pequeño, los resultados mostraron que estas dosis bajas fueron efectivas en ambos grupos de estudio. Ello pone de manifiesto que para obtener el mejor beneficio clínico en niños con TDAH, es importante individualizar el tratamiento con metilfenidato.

Con respecto a las dosis de VAL que se administraron en combinación con MPH, ésta fue de 3 mg/kg/día. Estas dosis son semejantes a las utilizadas en un estudio en pacientes con trastorno bipolar menor (ciclotimia), en donde las dosis de VAL variaron entre 1.7 a 3.4 mg/kg/día, mostrando eficacia para este trastorno neurológico [56]. También se han recomendado dosis bajas de VAL (en el rango de 0.5 a 1 mg/kg/día) como estabilizador del estado de ánimo, en pacientes con TDAH [57].

A la fecha no se conoce a ciencia cierta el mecanismo de acción del ácido valpróico, sin embargo, la evidencia experimental ha demostrado que el valproato incrementa el recambio del ácido gamma-aminobutírico (GABA) y por tanto se potencian las funciones GABAérgicas en algunas regiones específicas del cerebro. Además, el VAL bloquea los canales de voltaje sodio-dependientes y contribuye a la modulación de neurotransmisores tales como dopamina y serotonina [58]. Debido a que la patogénesis de TDAH ha sido relacionada con la disfunción GABAérgica [37], se ha estimado que, el VAL podría ayudar a mejorar el comportamiento de pacientes con TDAH. En el presente estudio, no se pudo demostrar que la combinación MPH + VAL fuera mas efectiva que MPH, lo cual podría estar asociado a las dosis de VAL empleadas o bien a la mayor complejidad clínica del grupo que recibió la combinación. Se requiere realizar otros estudios empleando dosis más altas para poder documentar el beneficio o no de esta combinación.

## 7. CONCLUSIONES

- Los dos tratamientos, MPH + VAL y MPH + placebo, fueron igualmente efectivos para el tratamiento del TDAH presentando una tolerabilidad aceptable.
- La baja dosis de VAL utilizada en el estudio fue insuficiente para poder establecer si la combinación de MPH + VAL es más efectiva que MPH solo.
- Aún cuando el grupo que recibió el tratamiento combinado, presentó cuadros clínicos más complejos, la respuesta terapéutica fue buena, por lo que no se descarta que el VAL haya contribuya a dicha eficacia.
- Se requieren otros estudios utilizando mayores dosis de VAL, para demostrar que la eficacia de la combinación es mayor para el tratamiento de TDAH en niños o adolescentes.

### Limitaciones

Algunas limitaciones están relacionadas con el período de seguimiento utilizado (2 meses). Si fuera más largo se podrían identificar mejor los aspectos de mejora en el comportamiento, desempeño escolar y conducta. Otra limitación encontrada en este estudio fue que los padres que trabajan no tuvieron tiempo suficiente para observar el comportamiento del niño, lo cual pudo dar lugar a resultados falsos positivos o negativos. De igual forma, así como el hecho de que durante el estudio clínico, las vacaciones interrumpieron la observación de los niños por parte de los maestros.

## 8. REFERENCIAS

- [1] G. Polanczyk, M. Lima, and B. Horta, "The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis," *Am. J. Psychiatry*. 2007; 164(6): 942–948.
- [2] J. R. De La Fuente and G. Heinze, *Salud Mental y Medicina Psicológica*. México: McGraw-Hill, 2013.
- [3] S. J. Donovan, J. W. Stewart, E. V. Nunes, F. M. Quintin, M. Parides, W. Daniel, E. Susser, and D. F. Klein, "Divalproex Treatment for Youth With Explosive Temper and Mood Lability: A Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Design," *Am J Psychiatry*. 2000; 157: 818–820.
- [4] M. Ruiz-García, J. Gutiérrez-Moctezuma, S. Garza-Morales, and F. De La Peña-Olvera, "Trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Actualidades diagnósticas y terapéuticas," *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2005; 62: 145–152.
- [5] LILAPETH, "Declaración de Colombia para el TDAH en Latinoamérica," 2009. [Online]. Available: <http://www.tdahlatinoamerica.org/paginas/3erConsenso.html>. [Consultada: 08-Aug-2013].
- [6] S. Bará-jiménez, P. Vicuña, D. A. Pineda, and G. C. Henao, "Perfiles neuropsicológicos y conductuales de niños con trastorno por déficit de atención / hiperactividad de Cali, Colombia," *Rev Col Psic*. 2003; 37(7): 608–615.
- [7] W. Barbaresi, S. Katusic, R. Colligan, V. Pankratz, A. Weaver, and K. Weber, "How common is attention-deficit/hyperactivity disorder?," *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002; 156: 217–24.
- [8] T. Jans, E. Graf, C. Jacob, U. Zwanzger, S. Gross-Lesch, S. Matthies, E. Perlov, K. Hennighausen, M. Jung, M. Rösler, M. Schulte-Altedorneburg, A. von Gontard, S. Hänig, E. Sobanski, B. Alm, L. Poustka, L. Bliznak, M. Colla, L. Gentschow, R. Burghardt, H. Salbach-Andrae, K. Becker, M. Holtmann, C. Freitag, A. Warnke, and A. Philipsen, "A randomized controlled multicentre trial on the treatment for ADHD in mothers and children: enrolment and basic characteristics of the study sample.," *Atten. Defic. Hyperact. Disord*. 2013; 5(1): 29–40.
- [9] CONADIC, "Consejo Nacional Contra las Adicciones," 2013. [Online]. Available: <http://www.conadic.salud.gob.mx>.
- [10] D.C. King, K.M. Abram, E.G. Romero, J.J. Washburn, L.J. Welty and L.A. Teplin, "Childhood Maltreatment and Psychiatric Disorders Among Detained Youths,"

- Psychiatr. Serv.* 2011; 62(12): 1430-8.
- [11] T. E. Wilens, "A sobering fact: ADHD leads to substance abuse," *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 2011; 50(1): 6–8.
- [12] SERSAME, "Servicios de Salud Mental," 2013. [Online]. Available: <http://sersame.salud.gob.mx/progespecificos>.
- [13] Y. Hummer, T.A., Kronenberger, W. G., Wang, D. W. Dunn, K. M. Mosier, A. J. Kalnin, M. V. P., and A. Ilexande. Von Gontard, "Executive Functioning Characteristics Associated with ADHD Comorbidity in Adolescents with Disruptive Behavior Disorders. *J Abnorm Child Psychol* (2011) 39:11–19 DOI 10.1007/s10802-010-9449-3," *J Abnorm Child Psychol.* 2011; 39: 11–19.
- [14] M. Ayaz, A. Ayaz, and N. Soyulu, "Socio-demographic and behavioral factors related to unintentional injuries in preschool children diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder," *Bull. Clin. Psychopharmacol.* 2015; 25(2): 1.
- [15] T.A. Clancy, J.J. Rucklidge, and D. Owen, "Road-crossing safety in virtual reality: a comparison of adolescents with and without ADHD," *J. Clin. Child Adolesc. Psychol.* 2006; 35(2): 203–15.
- [16] G. Masi, M. S, and Mucci, "A naturalistic study of referred children and adolescents with obsessive-compulsive disorder," *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2005; 44: 673–681.
- [17] L.A. Vargas Álvarez, L. Palacios Cruz, G. González Thompson, and F. de la Peña Olvera, "Trastorno obsesivo-compulsivo en niños y adolescentes: Una actualización. Segunda parte," *Salud Ment.* 2008; 31: 283–289.
- [18] B. Peterson, D. Pine, P. Cohen, and J. Brook, "Prospective, longitudinal study of tics, obsessive-compulsive disorder, and attention-deficit/hyperactivity disorder in an epidemiological sample.," *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001; 40(6): 685–695.
- [19] D.A. Geller, B. Coffey, S. Faraone, L. Hagermoser, N. K. Zaman, C. L. Farrell, B. Mullin, and J. Biederman, "Does comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder impact the clinical expression of pediatric obsessive-compulsive disorder?," *CNS Spectr.* 2003; 8(4): 259–264.
- [20] T.N. Steinhausen and G. Balduvsson, "Coexisting psychiatric problems in ADHD in the ADORE cohort," *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2006; 15(1): 25–9.
- [21] MTA Cooperative Group, "A 14-month randomised clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder: the MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD," *Arch Gen Psychiatry.* 1999; 56(12):1073–86.

- [22] S. Coordinación de salud mental, "Boletín de información estadística," *Boletín Inf. estadística la Anu. estadístico*, 1998.
- [23] E. Zambrano-Sanchez, J. A. Martínez-Cortés, Y. del Río-Carlos, M. del C. Martínez-Wbaldo, and A. Poblano, "Identification of attention-deficit-hyperactivity disorder and conduct disorder in Mexican children by the scale for evaluation of deficit of attention and hyperactivity," *Psychiatry Res.* 2011; 187: 437–440.
- [24] M. E. Herrán Paz, R. Ortiz Monasterio, M. A. Herrán Ramírez, A. Rodríguez-Díaz, and A.K. García Villalpando, "Narrative review of scales assessing attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents," *Medwave.* 2014; 14(1): e5887.
- [25] G.J.J. Galvez, "Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).," *Med. Natur.* 2010; 4(1): 9–14.
- [26] T. Spencer and J. Biederman, "Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder: Current perspectives," *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 1996; 35: 409–420.
- [27] J. Biederman, "Pharmacotherapy for ADHD decreases the risk for substance abuse: findings from a longitudinal follow up of youths with and without ADHD.," *J Clin Psychiatr.* 2003; 64(11): 3–8.
- [28] P. Jensen, S. Hinshaw, J. Swanson, L. Greenhill, C. Conners, and L. Arnold, "Findings from the NIMH multimodal treatment study of ADHD (MTA): implications and applications for primary care providers," *J Dev Behav Pediatr.* 2001; 22: 60–73.
- [29] T. Wilens, S. Faraone, J. Biederman, and S. Gunawardene, "Does stimulant therapy of attention deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature," *Pediatrics.* 2003; 111(1): 179–185.
- [30] S. Mannuzza, R. Klein, and N. y cols. Truong, "Age of methylphenidate treatment initiation in children with ADHD and later substance abuse: Prospective follow-up into adulthood.," *Am J Psychiatry.* 2008; 165(5): 604–609.
- [31] M. Senanayake, V. de Silva, and R. Hanwella, "Comparative efficacy and acceptability of methylphenidate and atomoxetine in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis," *BMC Psychiatry*, 2011; 11(1): 176, 2011.
- [32] R. Escobar, C. Soutullo, and F. Lahortiga, "Seguridad y eficacia de la atomoxetina en niños con trastorno por déficit de atención / hiperactividad ( TDAH ): fase inicial durante 10 semanas en estudio de prevención de recaídas en una muestra española,"

Actas Esp Psiquiatr. 2005; 33(1): 26–32.

- [33] J. Calleja and J. Uribarri, “Evaluación de la efectividad y seguridad de la atomoxetina para déficit atencional en población entre 6 y 19 años: revisión sistemática. Effectiveness and safety of atomoxetine for ADHD in population between 6 and 19 years: a systematic review,” *Medwave*. 2012; 12(8): e5471, 2012.
- [34] C. Kratochvil, J. Heiligenstein, D. R. S. TJ, B. J, and J. Wernicke, “Atomoxetine and methyl-phenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial.,” *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002; 41(7): 776–84.
- [35] O. De la Peña, P. Barragán, A. Rohde, L. Patiño, P. Zavaleta, R. Ulloa, A. Isaac, A. Murguía, R. Pallia, and M. Larraguibel, “Algoritmo de tratamiento multimodal para escolares latinoamericanos con TDAH,” *Salud Ment*. 2009; 32(1): S17–S29.
- [36] “P.R. Vademecum,” 2013. [Online]. Available: <http://mx.prvademecum.com/droga.php?droga=2392>.
- [37] M. Miyasaki, H. Ito, T. Saijo, K. Mori, S. Kagami, and Y. Kuroda, “Favorable response of ADHD with giant SEP to extended-release valproate.,” *Brain Dev*. 2006; 28: 470–472.
- [38] C. Naranjo, U. Busto, E. Seller, P. Sandor, I. Ruiz, and E. et al. Roberts, “A method for estimating the probability of adverse drug reactions,” *Clin Pharmacol Ther*. 1981; 30: 239–245.
- [39] H. Kanemura, F. Sano, T. Tando, H. Hosaka, K. Sugita, and M. Aihara, “EEG improvements with antiepileptic drug treatment can show a high correlation with behavioral recovery in children with ADHD,” *Epilepsy Behav*. 2013; 27: 443–448.
- [40] S. Jacobson and P. Truax, “Clinical Significance : A Statistical Approach to Defining Meaningful Change in Psychotherapy Research,” *J Consult Clin Psychol*. 1991; 59(1): 12–19.
- [41] “CNS Vital Signs,” 2013. [Online]. Available: <http://secure.cnsvs.com/cnsvs/?page=reg>.
- [42] T.S. Nøvik, A. Hervas, and S. J. Ralston, “Influence of gender on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Europe – ADORE,” *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006; 15: i15.
- [43] V. J. Monastra, “Quantitative electroencephalography and attention-deficit/hyperactivity disorder: implications for clinical practice.,” *Curr. Psychiatry Rep*. 2008; 10(5): 432–8.
- [44] S. M. Snyder, H. Quintana, S. B. Sexson, P. Knott, a F. M. Haque, and D. a Reynolds, “Blinded, multi-center validation of EEG and rating scales in identifying ADHD within a clinical sample.,” *Psychiatry Res*. 2008; 159 (3): 346–58.

- [45] S. M. Snyder and J. R. Hall, "A meta-analysis of quantitative EEG power associated with attention-deficit hyperactivity disorder.," *J. Clin. Neurophysiol.* 2006; 23(5): 440–55.
- [46] J. Lee, N. Grizenko, V. Bhat, S. Sengupta, A. Polotskaya, and R. Joober, "Relation between therapeutic response and side effects induced by methylphenidate as observed by parents and teachers of children with ADHD," *BMC Psychiatry.* 2011; 11:70.
- [47] P. Rodríguez Hernández, I. González González, and A. M. Gutiérrez Sola, "El trastorno por déficit de atención e hiperactividad," *PEDIATRÍA Integr.* 2015; 19(8): 540–547.
- [48] I. Iraurgi Castillo, "Evaluación de resultados clínicos: Índices de Cambio Fiable ( ICF ) como estimadores del cambio clínicamente significativo," *Norte salud Ment.* 2010; 8(36):105–122.
- [49] A. Durand-Rivera, E. Alatorre-Miguel, E. Zambrano-Sanchez, and C. Reyes-Legorreta, "Methylphenidate Efficacy: Immediate versus Extended Release at Short Term in Mexican Children with ADHD Assessed by Conners Scale and EEG," *Neurol. Res. Int.* 2015. ID 207801, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/207801>.
- [50] J. Garg, P. Arun, and B. Chavan, "Comparative efficacy of methylphenidate and atomoxetine in oppositional defiant disorder comorbid with attention deficit hyperactivity disorder," *Int. J. Appl. Basic Med. Res.* 2015; 5(2): 114–118.
- [51] A. R. Clarke, R. J. Barry, R. McCarthy, M. Selikowitz, and C. R. Brown, "EEG evidence for a new conceptualisation of attention deficit hyperactivity disorder," *Clin. Neurophysiol.* 2002; 113(7): 1036–44.
- [52] C. N. Martin and L. M. Konopka, "Community-based electrophysiological abnormalities in children with ADHD: translating research findings into a clinical setting.," *Act. Nerv. Super. (Praha).* 2011; 53(3–4): 129–140.
- [53] J. Vazquez, E. M. Cardenas, M. Feria, C. Benjet, L. Palacios, and F. De la Pena, *Guía Clínica para el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad.* México, 2010.
- [54] G. A. Sunohara, M. A. Malone, J. Rovet, T. Humphries, W. Roberts, and M. J. Taylor, "Effect of Methylphenidate on Attention in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): ERP Evidence," *Neuropsychopharmacology.* 1999; 21(2): 218–228.
- [55] O. J. Storebo, H. B. Krogh, E. Ramstad, C. R. Moreira-Maia, M. Holmskov, and M. Skoog, "Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: Cochrane systematic review with meta-analyses and trial sequential

analyses of randomised clinical trials,” *BMJ*. 2015; 351: h5203.

- [56] F. Jacobsen, “Low-dose valproate: a new treatment for cyclothymia, mild rapid cycling disorders, and premenstrual syndrome,” *J Clin Psychiatr*. 1993; 54(6): 229–234.
- [57] P. Bird, “Treatment of ADHD,” WO2008095221 A1, 2007.
- [58] A. Boucher, Ed., Valproic acid pharmacology, mechanisms of action and clinical implications. New York: Nova Science Publishers, Inc, 2013.

# APÉNDICES

**FORMA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PADRE, MADRE O TUTOR(A)****UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA**Mes: \_\_\_\_\_ de 201\_\_  
Tijuana, Baja California,**Padre, madre o tutor(a) del niño(a) o adolescente  
PRESENTE**

Este documento se denomina “Forma de Consentimiento Informado”. Contiene una explicación completa del estudio al cual usted está invitado a participar, así como una sección de consentimiento la cual usted deberá firmar si decide participar en este estudio.

**NATURALEZA Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.**

Este estudio clínico se realiza para evaluar la eficacia de la combinación de dos medicamentos (metilfenidato y valproato de magnesio) en el tratamiento de niños y adolescentes con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH).

**DURACIÓN ESPERADA DEL ESTUDIO Y NÚMERO DE SUJETOS QUE SE ESPERA QUE PARTICIPEN.**

Se incluirán al menos a 30 personas en este estudio. En caso de ser seleccionado para participar en el estudio, su hijo/hija estará en el estudio durante dos meses aproximadamente. Este estudio se llevará a cabo únicamente en la Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería de la UABC.

**OBJETIVO DEL ESTUDIO.**

Evaluar la eficacia de la combinación de metilfenidato y valproato de magnesio versus metilfenidato para el tratamiento de niños y adolescentes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad, con o sin anomalías epiléptiformes.

**ASIGNACIÓN ALEATORIA AL TRATAMIENTO DE ESTUDIO.**

Cuando ingrese su hijo/hija al estudio, recibirá un número del 1 al 30 y de acuerdo a un código generado previamente, se le asignará en forma aleatoria al grupo 1 o 2. Un grupo recibirá el tratamiento de prueba: tabletas de metilfenidato de 10 mg + solución de valproato de magnesio y el otro grupo, recibirá el tratamiento de referencia: tabletas de metilfenidato de 10 mg + una solución que no contiene fármaco, elaborada con agua y carboximetilcelulosa al 0.05 %, para darle una apariencia muy semejante a la solución que si contiene valproato de magnesio, esta se denomina placebo).

El especialista en trastornos neurológicos, le hará una receta con el tratamiento farmacológico correspondiente. Dicha receta será surtida por una farmacéutica, quien entregará los medicamentos en una bolsa etiquetada con el código del paciente. Usted recibirá los medicamentos necesarios para 2 semanas de tratamiento y así sucesivamente hasta completar 2 meses de tratamiento.

En el caso de que el médico considere necesario ajustar la dosis de metilfenidato, lo indicará en la receta correspondiente y la farmacéutica le proporcionará la cantidad requerida de medicamento. El paciente acudirá a valoración médica cada 2 semanas y se le entregará la receta.

### **DESCRIPCIÓN Y DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Cuando usted firma esta Forma de Consentimiento Informado, acepta su disposición para cumplir con el calendario establecido y los procedimientos explicados en esta Forma de Consentimiento.

Antes de iniciar el estudio, el médico o el personal del estudio hablarán con usted sobre el mismo. Se le proporcionará una copia de esta información antes de que inicie cualquier procedimiento del estudio.

El médico (Dr. Raúl Ortiz Monasterio) y la Química (Evangelina Herrán), le informarán con detalle los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. Usted puede preguntar o pedir que se le aclare cualquier duda que le surja durante el estudio, y si por cualquier motivo, usted o su hijo/hija decide dejar de participar en el estudio, está en su derecho y lo podrá expresar libremente.

### **ETAPAS DEL ESTUDIO.**

- 1) En caso de que su hijo/hija sea diagnosticado con TDAH y reúna los criterios de selección requeridos para ingresar al estudio clínico, se llevará a cabo una reunión informativa donde se le explicará el propósito del estudio y la metodología o procedimientos que se van a llevar a cabo, criterios de inclusión y exclusión, diseño del estudio, tratamiento farmacológico y la duración del tratamiento con TDAH.
- 2) Después de haber informado a los padres de los aspectos especificados en los puntos 2 y 3, se procederá a explicar cada punto contenidos en la Forma de Consentimiento Informado y se responderán las preguntas surgidas.
- 3) Una vez que los padres han sido informados sobre los aspectos del protocolo y ustedes estén de acuerdo en que su hijo/hija participe en el estudio, se procederá a la firma de la Forma de Consentimiento Informado.
- 4) Dado que es importante que su hijo/hija también esté de acuerdo en participar en el estudio, se le pedirá que firmen o pongan su huella en la Forma de Asentimiento por parte del niño o adolescente.
- 5) En caso de que su hijo/hija sea diagnosticado con TDAH, y ustedes estén de acuerdo en que participe en el estudio, se le asignará en forma aleatoria al grupo de estudio I o II, y recibirá tratamiento farmacológico durante 8 semanas.

- 6) Las dosis de metilfenidato serán de 10 a 20 mg /día (tabletas de 10 mg) y serán ajustadas por el clínico en caso necesario. La dosis de valproato de magnesio será de 10 mg/kg/día durante todo el estudio, para ello se entregará un frasco gotero con la solución oral de 20 g de valproato de magnesio/100 mL).
- 7) Una farmacéutica profesional recibirá la prescripción médica y proporcionará los medicamentos en una bolsa debidamente etiquetada con el código que ella a va asignar a cada participante. La farmacéutica será la encargada de preparar, conservar y proporcionar el tratamiento para 2 semanas para cada participante. Se preparará un placebo con las mismas características de la solución de valproato de magnesio, de forma tal que todos los participantes del estudio recibirán las tabletas de metilfenidato de 10 mg y una solución que puede o no contener valproato de magnesio. El médico realizará ajustes de dosis de MPH en caso necesario.
- 8) En el caso de que su hijo/hija cumpla con los requisitos para ser incluido en el estudio, y usted esté de acuerdo y firme el consentimiento, Usted tendrá que asistir a la escuela de su hijo/hija cada 2 semanas y que además, deberán llevarlo a consulta médica cada 2 semanas para valoración médica.
- 9) Tanto los padres como los maestros, identificarán y calificarán los síntomas del TDAH, respondiendo los cuestionarios NICHQ Vanderbilt en las versiones correspondientes. Usted como padre o madre responderá el cuestionario cada dos semanas hasta completar 2 meses (es recomendable que quien responda el cuestionario sea el padre/madre o tutor que convive más tiempo con su hijo/hija).
- 10) Para la selección de los participantes, a su hijo/hija se le realizará una prueba de inteligencia (WISC-IV). Esta prueba se realizará en las instalaciones de la escuela a la que asiste su hijo/hija, bajo la supervisión de una psicóloga.
- 11) Para la selección de participantes, el Dr. Raúl Ortiz Monasterio, neurocirujano e investigador, realizará la valoración médica de su hijo/hija para el diagnóstico clínico del TDAH y co-morbilidades neurológicas asociadas, con base en los criterios del DSM-IV y DSM-V y en caso de ser incluido en el estudio, se encargará de la prescripción del tratamiento farmacológico.
- 12) Para la selección de participantes se le realizará a su hijo/hija un electroencefalograma (EEG), este estudio se llevará a cabo en el consultorio del especialista que va a hacer el diagnóstico clínico y solo se va a realizar una sola vez. El EEG se obtiene mediante la colocación de unos sensores en la piel cabelluda del participante y no causa dolor alguno. El sujeto deberá permanecer dormido durante la realización del estudio. Deberá presentarse en el consultorio médico del especialista después de un amplio periodo de desvelo (se recomienda que el sujeto duerma de las 12 de la noche a las 3 de la mañana y se mantenga despierto hasta la hora de la realización del EEG, que será programado entre las 9 y las 11 A.M). Este estudio tiene una duración de 30-40 minutos aproximadamente y se realizará por personal capacitado para tal fin. Se proporcionará apoyo económico o transporte para el traslado del participante y el papá/mamá en caso necesario.

- 13) Los participantes incluidos en el estudio, realizarán dos pruebas de desempeño (PDC), en las instalaciones de la escuela a la que asiste su hijo/hija, al inicio del estudio y al término de los 2 meses de tratamiento. Estas pruebas las realizará su hijo/hija ante un monitor de computadora, utilizando un teclado para responder de acuerdo a las instrucciones dadas y tiene una duración aproximada de 15 minutos).
- 14) Si su hijo/hija es incluido en el estudio, recibirá tratamiento farmacológico y se valorará su evolución clínica mediante la calificación de los síntomas del TDAH, respondiendo cada 2 semanas los cuestionarios NICHQ Vanderbilt tanto por usted (Padre/madre o tutor) como por su maestro hasta completar 2 meses de tratamiento.
- 15) Se registrará cualquier malestar físico que pudiera presentar su hijo/hija, para relacionarlos con los posibles eventos adversos asociados al tratamiento farmacológico. Estos pueden ser reportados por usted, su hijo/hija, o por el médico durante la valoración clínica.

Se me ha informado de la duración y forma en que se realizan las pruebas antes mencionadas, así como la necesidad de responder cada 2 semanas los cuestionarios Vanderbilt por parte de padres y maestros. Sé que el electrocardiograma (ECG) y el electroencefalograma (EEG) se realizarán por personal técnico capacitado en clínicas de la localidad y que el procedimiento es sencillo y no causa dolor alguno. Me han explicado que para la obtención del EEG se van a colocar unos sensores en la piel cabelluda del participante y que éste debe permanecer dormido durante 15 - 20 minutos aproximadamente, por lo que se requiere de un largo periodo de desvelo previo al día del estudio.

#### **RESTRICCIONES DEL ESTUDIO / RESPONSABILIDADES DEL SUJETO.**

El participante en el estudio no debe ingerir fármacos, medicamentos ni drogas de abuso por lo menos 6 meses antes del estudio.

Durante el estudio, el participante recibirá el tratamiento que le corresponda de acuerdo al grupo de estudio al que será asignado, dicho tratamiento será prescrito por el médico especialista en trastornos neurológicos, por lo que se espera que el familiar que está a cargo del cuidado del niño o adolescente le apoye para que tome los medicamentos de acuerdo al esquema propuesto por el médico.

#### **POSIBLES BENEFICIOS DE ESTA INVESTIGACIÓN.**

El participante recibirá los beneficios de contar con evaluaciones psicométricas, pruebas de atención, valoraciones médicas y estudios como el electrocardiograma y el electroencefalograma, que le dan información sobre su cociente intelectual, presencia o ausencia de un diagnóstico como el TDAH, y recibirá los resultados de los estudios realizados que pudieran serle de utilidad para complementar su historia clínica.

### **RIESGOS POTENCIALES Y POSIBLES MOLESTIAS.**

Por los procedimientos a los que será sometido, este proyecto se considera de riesgo mayor que el mínimo, principalmente porque puede presentar dolor. Durante el protocolo usted recibirá medicamentos que le pueden ocasionar alguna reacción adversa. A continuación se presentan las más comunes.

Para el metilfenidato las reacciones adversas son: trastornos del apetito, dificultad para dormir o insomnio, dolor de estómago, dolor de cabeza, náusea y tic's motores. Se han descrito reacciones adversas cardiovasculares leves en pacientes pediátricos tratados con metilfenidato, como elevación de la tensión arterial en forma transitoria y taquicardia sinusal leve. Las reacciones adversas cardiovasculares graves son muy poco frecuentes y los pacientes que padecen alguna enfermedad cardiovascular tienen mayor riesgo de presentar estos efectos, por ello, se va a realizar un electrocardiograma y los sujetos con alteraciones cardiovasculares no serán incluidos en el estudio.

Los medicamentos que contengan salbutamol y cafeína están contraindicados ya que contribuyen a contrarrestar el efecto del metilfenidato, además, el salbutamol incrementa la presión arterial y la frecuencia cardiaca pudiendo potenciar una interacción con el metilfenidato.

Las dosis de metilfenidato propuestas en el estudio son las recomendadas para casos de TDAH y se recomienda que quien está a cargo del cuidado del menor, le proporcione los medicamentos indicados de acuerdo al horario de administración y que mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños para evitar el riesgo de que alguna persona llegar a ingerir accidentalmente una sobredosis o intoxicación. Los síntomas de intoxicación que se podrían presentar son: vómitos, agitación, sudoración, contracciones musculares, alucinaciones, convulsiones y pérdida del conocimiento.

Para el valproato de magnesio, las reacciones adversas documentadas son: temblor, aumento de peso, daño hepático (<1% por cada 20 000 pacientes), pancreatitis o inflamación del páncreas (esta reacción es muy rara) y solo se ha observado en quienes han tenido terapias prolongadas.

Si durante el estudio, alguno uno de los participantes llegara a enfermarse y requiera tratamiento con antibióticos, se deberán evitar los medicamentos que contengan antibióticos como el imipenem o meropenem, ya que pueden provocar una interacción severa con el valproato de magnesio. Tampoco se recomienda la ingestión de aspirina para evitar interacciones que pueden ocasionar reacciones adversas como: náuseas, cefalea, incremento en el tiempo de sangrado y trombocitopenia.

Las dosis de valproato de magnesio que se van a recibir los participantes son bajas o inferiores a las que generalmente se prescriben a pacientes pediátricos. Se recomienda que este medicamento se mantenga fuera del alcance de los niños para evitar el riesgo de intoxicación si se llegara a ingerir accidentalmente una sobredosis de valproato de magnesio. Si esto llegara a pasar, hay que estar atentos a los síntomas intoxicación como: somnolencia intensa, latidos irregulares, lentos u omitidos y pérdida del conocimiento para darle atención médica oportuna.

### **CONFIDENCIALIDAD.**

Su nombre y datos personales de la investigación clínica serán confidenciales, aunque en caso de: inspecciones, presencia de eventos adversos serios, verificaciones de los datos del estudio o verificación de los datos clínicos, los investigadores autorizados, el personal de los Comités de Ética en Investigación y Comité de Investigación, así como personal de la Secretaría de Salud de México y personal autorizado del patrocinador en turno, tienen el derecho de revisar su expediente.

La privacidad y confidencialidad de los expedientes y su contenido están protegidas por ley; sin embargo, la información científica derivada de los resultados obtenidos de este estudio puede ser publicada con la obligación de mantener su identificación de manera confidencial.

### **COMPENSACIÓN POR SU PARTICIPACIÓN.**

Las pruebas neuropsicológicas serán valoradas por una psicóloga y no tendrán costo.

El electroencefalograma y electrocardiograma tampoco tendrán algún costo

Las consultas médicas por el especialista en trastornos neurológicos serán gratuitas.

Los medicamentos que va a recibir su hijo/hija durante los 2 meses le serán proporcionados a su hijo/hija sin costo alguno.

### **PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO Y RETIRO VOLUNTARIO.**

La decisión para participar en este estudio es absolutamente voluntaria, es decir, usted es libre de elegir si su hijo/hija participa o no en él. No habrá ningún menoscabo o pérdida de sus beneficios asistenciales si decide no participar.

Antes de tomar su decisión, usted podrá realizar cualquier pregunta relacionada con la investigación, a la persona a cargo del mismo.

No firme esta Forma de Consentimiento Informado a menos que reciba respuestas satisfactorias a sus inquietudes o a las dudas respecto al estudio.

El confirmar su participación voluntaria en el estudio no lo obliga a mantenerse en él; usted puede revocar su consentimiento y retirarse del estudio en cualquier momento, en dicho caso sólo se le pedirá que informe los motivos de su decisión al médico, quien le dará las indicaciones para la disminución gradual de la dosis del medicamento para su de seguridad.

Es necesario informarle que el investigador principal también puede suspender su participación en el estudio, si esto es para su beneficio, en el caso de presentar reacciones adversas al medicamento. Otro motivo para la suspensión de su participación en el estudio, es el no cumplimiento con las visitas programadas del estudio.

### **GASTOS ADICIONALES.**

Se asignará apoyo económico para cubrir los gastos de traslado a la clínica donde se le realizará la consulta médica y el electroencefalograma a los padres que lo requieran. Esto es para cubrir los gastos de transporte público en caso de no contar con un servicio de transporte por parte de la Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería.

## CONSENTIMIENTO

Al firmar este Formato de Consentimiento Informado, usted confirma que:

1. Leyó o le leyeron en su totalidad y le explicaron en español este Formato de Consentimiento Informado en el que se describe el estudio de investigación clínica con el medicamento descrito (metilfenidato + placebo) y (metilfenidato + valproato de magnesio).
2. Tuvo la oportunidad de preguntar al investigador o personal designado, todas las dudas relacionadas con el estudio y que ha recibido respuestas que considera satisfactorias a sus dudas y cuestionamientos.
3. Tiene en su poder un duplicado firmado de este Formato de Consentimiento Informado.
4. Entiende perfectamente los objetivos del estudio, los procedimientos y maniobras a que será sometido, así como los riesgos y beneficios de éste. Por tal motivo, otorga libremente su consentimiento para participar en el estudio contenido en este formato bajo las condiciones que se le fueron descritas.
5. Entiende que puede rehusarse a continuar en el estudio o retirarse de éste, en cualquier momento, sin detrimento de su vigilancia médica.

Responda SÍ o NO. \_\_\_\_\_

La co-responsable de este estudio, María Evangelina Herrán Paz, me ha explicado acerca del estudio que se va a realizar en niños y adolescentes con trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), titulado:

**Eficacia de la combinación de metilfenidato y valproato de magnesio en el tratamiento de niños y adolescentes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad.**

He sido enterado(a) de los eventos adversos que podrían ocasionar los medicamentos y se me ha explicado en que consiste cada uno de ellos. Sé que en todo momento se guardará la confidencialidad de la información que se obtenga del estudio y que será utilizada exclusivamente para fines académicos y que para que mi hijo(a) participe como voluntario(a) se solicita mi autorización.

Conociendo lo anterior, consiento la participación en el estudio, de mi hijo/hija:

\_\_\_\_\_  
(Nombre)

## AUTORIZO PARTICIPACIÓN

\_\_\_\_\_  
Firma y nombre del padre o tutor

\_\_\_\_\_  
Firma y nombre de la madre o tutor(a)

Nota: En caso de que uno de los padres no firme la forma de consentimiento, explique los motivos.

**SECCIÓN DE FIRMAS.**

<hr/> Nombre del sujeto	Fecha	Firma o huella
<hr/> Dirección del sujeto	Teléfono	

**Nombre, dirección y firma de los Testigos**

Nombres	Dirección	Firmas
TESTIGO 1		
TESTIGO 2		

Nombres y números telefónicos de los Investigadores a quienes pueden acudir, en caso de tener dudas sobre el estudio, o sobre algún malestar o evento adverso que considere que pudiera estar relacionado con los medicamentos.

Investigadores	Firmas
Dr. Raúl Ortiz Monasterio: Médico responsable del estudio clínico Tels. 634-27-00 y 634-28-13 Email: raulomonasterio@hotmail.com	
Q. María Evangelina Herrán Paz Co-responsable del estudio clínico Tels.: cel 664-49-99-546 y casa 682-22-50 Email: eherran@uabc.edu.mx	

Tijuana, B. C., a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_.



**Forma de Asentimiento del Niño(a) o Adolescente**

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BAJA CALIFORNIA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA**

Mes: \_\_\_\_\_ de 2015.  
Tijuana, B.C.

**C. Estudiante  
PRESENT E**

La M. en C. María Evangelina Herrán Paz, quien pertenece a la UABC, me ha explicado acerca del proyecto:

**Eficacia de la Combinación de Metilfenidato y Valproato de Magnesio en el Tratamiento de Niños y Adolescentes con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad.**

A fin de que participe en el estudio se solicita mi autorización y se me ha informado sobre las pruebas que me van a realizar y cuál es el procedimiento para cada una, como parte del proceso de selección de participantes, entre las que se encuentran las pruebas psicométricas, el electrocardiograma y el electroencefalograma (EEG) y que se me realizará un examen médico para evaluar mi estado de salud. Se me ha informado que estas pruebas y estudios no causan dolor ni ponen en riesgo mi salud, y que en caso de reunir los requisitos para ser incluido como voluntario del estudio, se me va a dar tratamiento farmacológico para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), de acuerdo al grupo al que se me asigne. Una vez iniciado el tratamiento, asistiré a consulta médica cada 15 días y el médico realizará ajustes en las dosis de ser necesario. Sé que mis padres (o tutor) y maestros van a contestar encuestas sobre mi comportamiento y desempeño escolar.

Sé que en caso de que me arrepienta de participar en el estudio, o que ya no desee continuar una vez iniciado, lo puedo hacer libremente, sin que esto perjudique mi actividad escolar.

Se me ha explicado que la información que surja de esta investigación sólo se utilizará con fines académicos y se guardará la confidencialidad de los datos.

Conociendo lo anterior consiento mi participación en el estudio.

**ACEPTO PARTICIPAR**

---

Firma y nombre

Investigadores responsables	Firma
M.C. María Evangelina Herrán Paz	
Dr. Juan Ramón Castro Rodríguez	
Dr. Raúl Ortiz Monasterio: Médico responsable del estudio clínico	

Nombre y firma de los testigos		Firma
TESTIGO 1:		
TESTIGO 2		

Tijuana, B. C., a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_.

## Apéndice 3

### Aprobación del protocolo del estudio clínico por la Comisión de Bioética



**Reporte de sospecha de TDAH de niños que asisten a escuelas primarias de la localidad.**

REPORTE DE SOSPECHA DE TDAH					
MAESTRO(A): _____					
ESCUELA: _____					
GRUPO: _____			FECHA: _____		
TELÉFONO: _____			CORREO ELECTRÓNICO: _____		
1. ALUMNO(A): _____					
SOSPECHA DE TDAH					
	Si	No		Si	No
Innatención	_____	_____	Diagnóstico de TDAH	_____	_____
Hiperactividad	_____	_____	Con tratamiento farmacológico	_____	_____
Impulsividad	_____	_____	Bajo rendimiento escolar	_____	_____
Agresividad	_____	_____	Otra:	_____	_____

## Apéndice 5

### Características físicas de los participantes.

No.	CLAVE	Edad de diagnóstico	Sexo	Lateralidad	Estatura (mts)	Peso (kg)	CI Cociente Intelectual
1	DJML	11 años 5 meses	M	Diestro	1.45	49.94	80
2	MSS	6 años 11 meses	M	Diestro	1.30	27.24	73
3	DASS	9 años 8 meses	M	Diestro	1.52	45.40	87
4	ASMZ	6 años 10 meses	M	Diestro	1.20	21.80	76
5	EMGM	6 años 9 meses	M	Diestro	1.15	21.80	119
6	MGF	7 años 2 meses	M	Zurdo	1.20	20.00	72
7	SAH	6 años 11 meses	M	Diestro	1.15	21.80	99
8	AAML	10 años 1 mes	M	Diestro	1.43	49.94	73
9	ORZE	8 años 1 mes	M	Diestro	1.26	24.97	105
10	CJSM	10 años 8 meses	M	Diestro	1.45	33.60	73
11	AAM	11 años 6 meses	M	Diestro	1.45	59.00	81
12	ADMR	7 años 1 mes	M	Diestro	1.23	22.70	72
13	EGF	12 años 11 meses	M	Diestro	1.56	42.68	101
14	ESG	7 años	M	Diestro	1.21	34.50	72
15	SALR	7 años 2 meses	F	Diestra	1.22	26.33	74
16	KAGV	10 años	F	Diestra	1.37	38.00	80
17	AMGV	8 años 3 meses	F	Diestra	1.16	22.25	99
18	EAAT	9 años 6 meses	F	Diestra	1.31	31.33	71
19	SJLL	7 años 8 meses	F	Diestra	1.25	25.85	88
20	PSYF	9 años 1 mes	F	Diestra	1.38	47.67	92
21	THHL	7 años 8 meses	F	Diestra	1.28	23.60	87
22	AS	6 años 5 meses	F	Diestra	1.23	29.51	94
23	YMCM	8 años 3 meses	F	Diestra	1.35	35.00	86
24	NGRG	6 años 5 meses	F	Diestra	1.12	16.34	83
25	BDCM	9 años 7 meses	M	Zurdo	1.36	37.86	70
26	CCA	8 años 6 meses	M	Diestro	1.33	29.51	81
27	LFP	12 años 4 meses	M	Diestro	1.44	44.04	80
28	ZABF	7 años 11 meses	M	Diestro	1.44	44.04	80
29	IAZB	7 años 11 meses	F	Zurda	1.23	23.14	88
30	JAS	7 años 9 meses	M	Diestro	1.34	27.24	73

## Apéndice 6

### Respuesta al tratamiento de acuerdo a los puntajes otorgados por los informantes al calificar los síntomas del TDAH.

No.	CASO	Puntajes obtenidos con la escala NICHQ-Vanderbilt			
		madre/padre		maestra/maestro	
		Sin tratamiento	Con tratamiento	Sin tratamiento	Con tratamiento
1	DJML	37	20 (6ta. Semana)	26	10
2	MSS	17	15	20	6
3	DASS	29	17	19	8 (6ta. Semana)
4	ASMZ	37	41	31	10
5	EMGM	33	24	25	8
6	MGF	35	17	49	43
7	SAH	30	16	51	10
8	AAML	30	23	14	9
9	ORZE	44	13	25	9
10	CJSM	35	23	33	7
11	AAM	45	16	49	16
12	ADMR	29	31	33	23
13	EGF	34	19	-	-
14	ESG	22	17	27	20
15	SALR	31	22	41	3
16	KAGV	47	20	35	-
17	AMGV	44	15	43	16
18	EAAT	54	44	38	33
19	SJLL	41	39	46	26
20	PSYF	46	26	17	10
21	THHL	38	41 (2da. Semana)*	31	8 (2da. Semana)*
22	AS	50	32	44	13
23	YMCM	29	11	33	13
24	NGRG	39	15	41	13
25	BDCM	30	7	33	17
26	CCA	37	14	47	6
27	LFP	32	8	25	10
28	ZABF	53	24	50	20
29	IAZB	42	16	35	9
30	JAS	50	10	50	23

\* Abandonó el estudio por probable RAM

## Apéndice 7

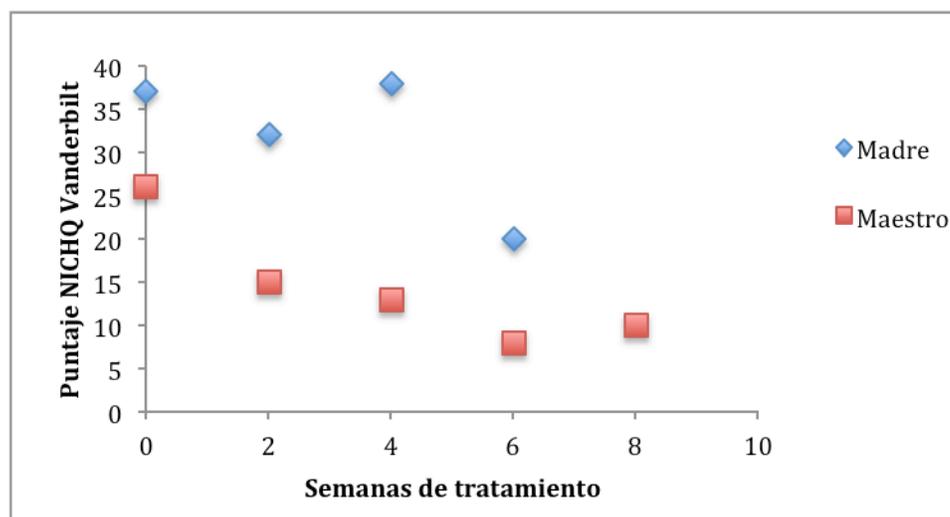
### Respuesta al tratamiento con base en las pruebas de desempeño efectuadas en los pacientes.

No.	Caso	Sin tratamiento	Con tratamiento	Sin tratamiento	Con tratamiento
		Atención simple	Atención simple	Atención compleja	Atención compleja
1	DJML	40	83	-	-
2	MSS	93	93	-	-
3	DASS	90	-	91	-
4	ASMZ	74	-	-	-
5	EMGM	110	110	-	-
6	MGF	15	61	-	-
7	SAH	22	110	-	-
8	AAML	105	97	104	106
9	ORZE	45	61	-	-
10	CJSM	90	97	-	-
11	AAM	62	-	-	-
12	ADMR	51	90	-	-
13	EGF	105	112	95	108
14	ESG	61	77	-	-
15	SALR	97	113	-	-
16	KAGV	19	76	78	92
17	AMGV	103	110	93	99
18	EAAT	67	74	-	-
19	SJLL	93	106	-	-
20	PSYF	103	110	89	114
21	THHL	106	-	58	-
22	AS	90	100	93	96
23	YMCM	106	100	91	96
24	NGRG	87	110	-	-
25	BDCM	84	87	-	-
26	CCA	87	106	97	115
27	LFP	83	112	102	105
28	ZABF	45	71	-	-
29	IAZB	87	100	-	-
30	JAS	58	74	-	-

**Evolución clínica de los niños que participaron en el estudio clínico.**

**Caso 1, DJML, masculino de 11 años 8 meses.**

**Evolución clínica de DJML, tratamiento combinado: MPH + VAL**



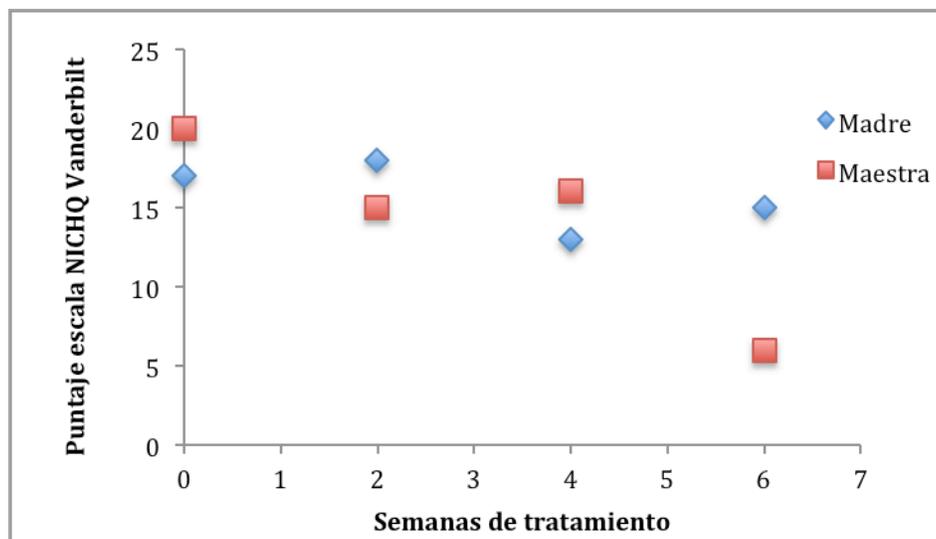
**RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE DESEMPEÑO, CASO DJML**

ÁREAS DE DESEMPEÑO	ANTES	CLASIFICACIÓN	DESPUÉS	CLASIFICACIÓN
	1 de sep 2015		12 de enero 2016	
TIEMPO DE REACCIÓN	35	Muy bajo	58	Muy bajo
ATENCIÓN SIMPLE	40	Muy bajo	83	Por debajo del promedio
VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN			72	Bajo
VELOCIDAD PSICOMOTORA			85	Por debajo del promedio

Nota: Su mamá enfermó antes de salir de vacaciones de diciembre, por lo que DJML no pudo asistir a clases. Se trasladaron a otra cd. Es posible que no regrese a clases porque van a operar a la mamá. Quedó pendiente el último cuestionario y las pruebas de desempeño. No fueron muy constantes con la administración del medicamento. Se le dió medicamento por 2 semanas más para ver si se completan las 8 semanas pero ya no asistió a clases.

**Caso 2, MSS**, masculino de 6 años 11 meses.

**Evolución clínica de MSS, tratamiento con MPH**



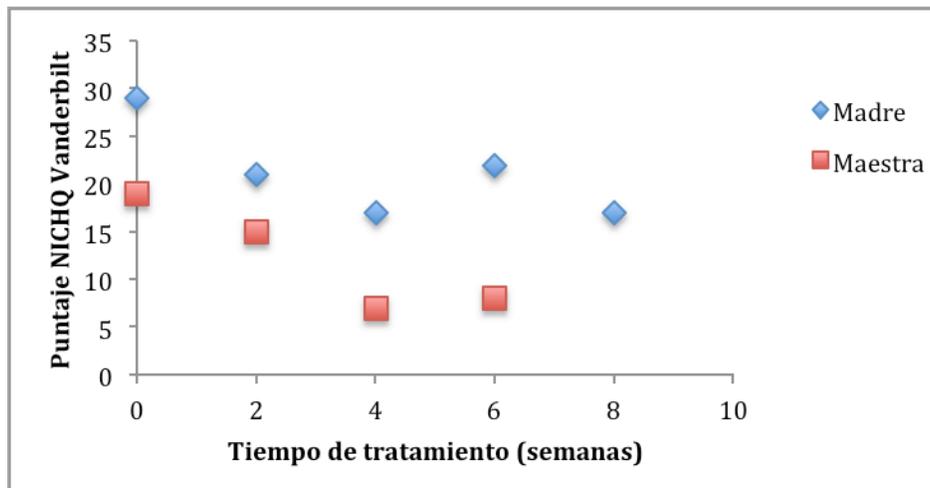
**RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE DESEMPEÑO, CASO MSS**

ÁREAS DE DESEMPEÑO	ANTES	CLASIFICACIÓN	DESPUÉS	CLASIFICACIÓN
	8 de dic 2015		17 de enero	
<b>ATENCIÓN SIMPLE</b>	93	Promedio	93	Promedio
<b>VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN</b>	80	Debajo del promedio	91	Promedio
<b>VELOCIDAD PSICOMOTORA</b>	88	Debajo del promedio	103	Promedio

Nota: el último cuestionario de la madre y el de la maestra no se pudo obtener por el periodo vacacional.

**Caso 3, DASS**, masculino de 9 años 8 meses.

**Evolución clínica de DASS, tratamiento con MPH**

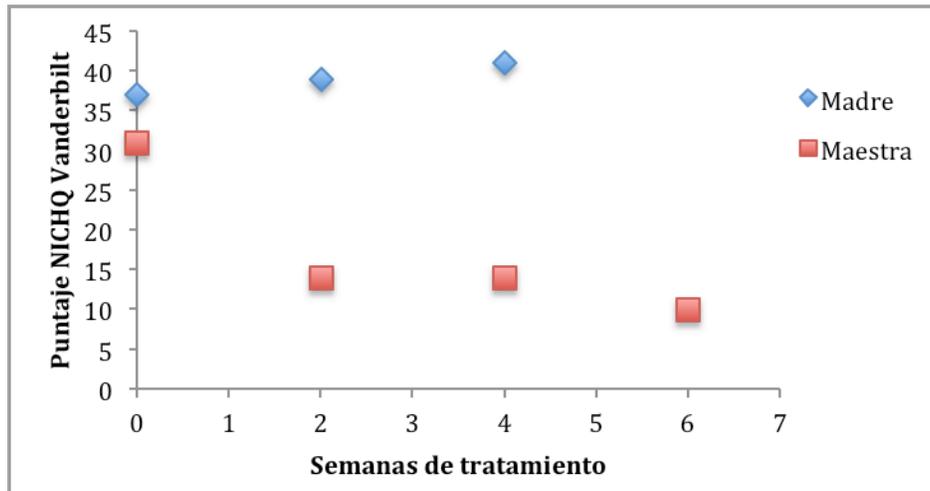


**RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE DESEMPEÑO, CASO DASS**

ÁREAS DE DESEMPEÑO	ANTES	CLASIFICACIÓN	DESPUÉS
	22 de sep 2015		7-8 de enero
TIEMPO DE REACCIÓN	68	Muy bajo	Suspendió tratamiento
MEMORIA VISUAL	81	Debajo del promedio	
ATENCIÓN SIMPLE	90	Promedio	
ATENCIÓN COMPLEJA	91	Promedio	
VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN	69	Muy bajo	
VELOCIDAD PSICOMOTORA	81	Debajo del promedio	

**Caso 4, ASMZ**, masculino de 6 años 10 meses.

**Evolución clínica de ASMZ, tratamiento con MPH**



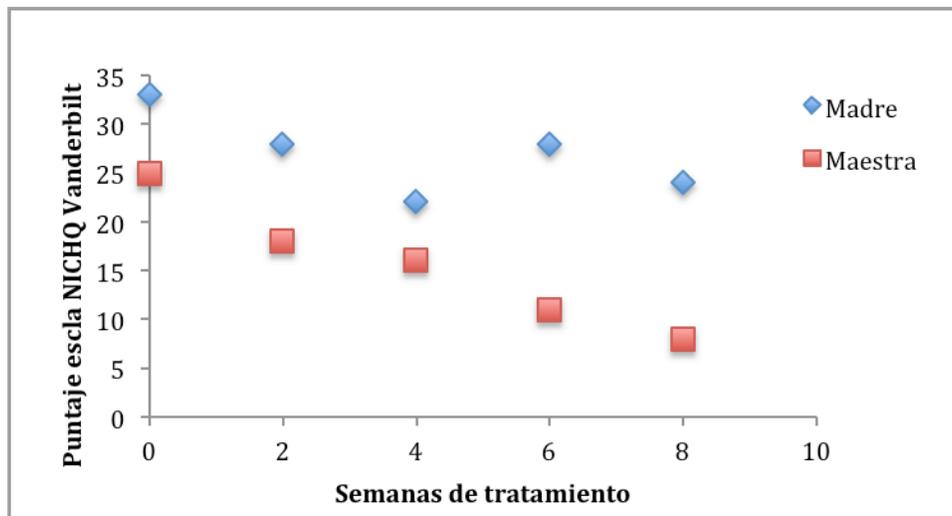
**RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE DESEMPEÑO, CASO ASMZ**

ÁREAS DE DESEMPEÑO	ANTES	CLASIFICACIÓN	DESPUÉS
	22 de sep 2015		7-8 ene-16
MEMORIA VISUAL	73	Bajo	Suspendió tratamiento
ATENCIÓN SIMPLE	74	Bajo	
VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN	82	Debajo del promedio	
VELOCIDAD PSICOMOTORA	82	Debajo del promedio	

Nota: Se solicitó medicamento para el 2do. mes de tratamiento desde el 5 de diciembre y no lo recogieron porque la mamá se lastimó el pie y el niño estuvo faltando mucho a la escuela. No se realizaron las pruebas de desempeño al finalizar el tratamiento porque lo suspendieron sin previo aviso.

**Caso 5, EMGM**, masculino de 6 años 9 meses.

**Evolución clínica de EMGM, tratamiento con MPH**



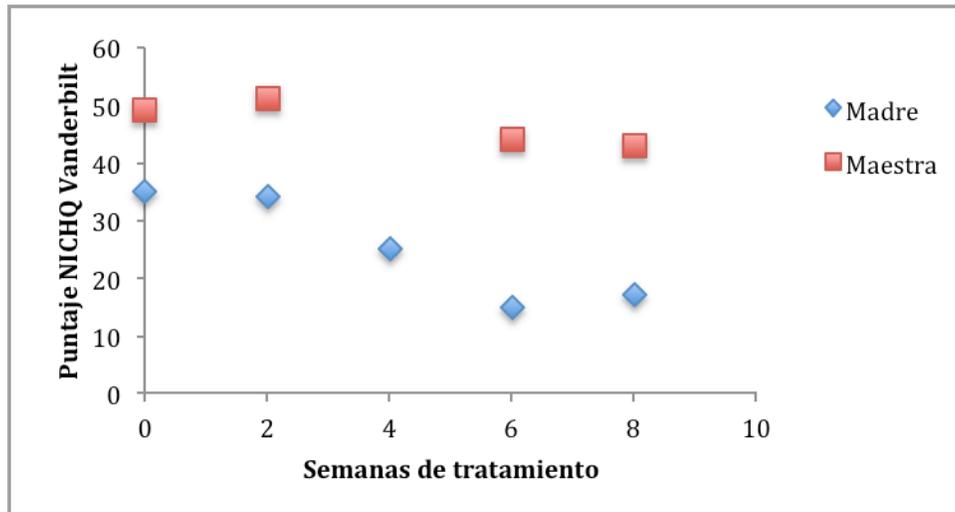
**RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE DESEMPEÑO, CASO EMGM**

ÁREAS DE DESEMPEÑO	ANTES	CLASIFICACIÓN	DESPUÉS	CLASIFICACIÓN
	28 de sep 2015		1 de dic 2015	
TIEMPO DE REACCIÓN			65	Muy bajo
MEMORIA VISUAL	110	Arriba del promedio	113	Arriba del promedio
ATENCIÓN SIMPLE	110	Arriba del promedio	110	Arriba del promedio
ATENCIÓN COMPLEJA			106	Promedio
VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN	91	Promedio	94	Promedio
VELOCIDAD PSICOMOTORA	101	Promedio	104	Promedio

Nota: Presentaba incontinencia urinaria y se incrementó al inicio del tratamiento. El 11 de diciembre se reportó dolor de cabeza desde hace 15 días posterior a un golpe (reporte de mamá).

**Caso 6, MGF**, masculino de 7 años 2 meses.

**Evolución clínica de MGF, tratamiento con MPH**

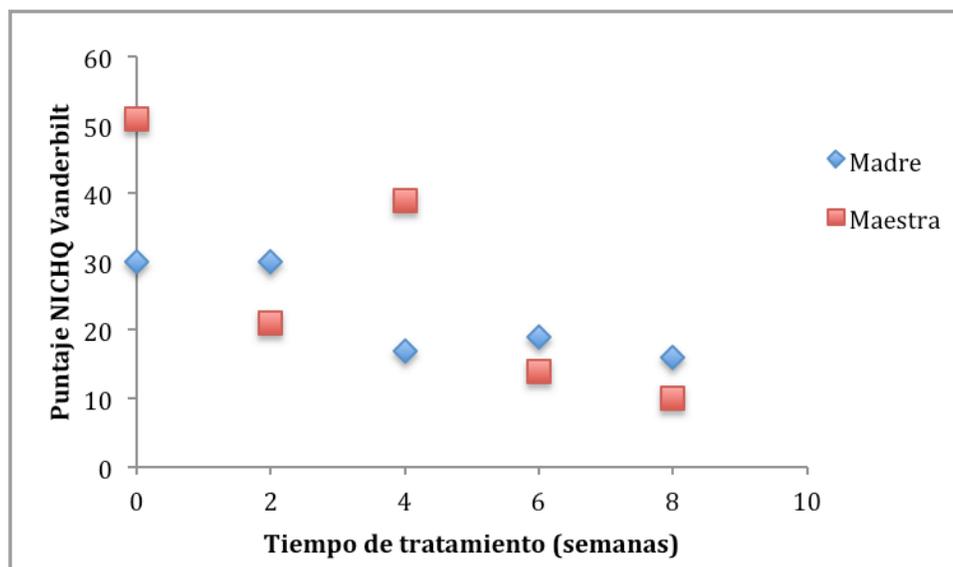


**RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE DESEMPEÑO, CASO MGF**

ÁREAS DE DESEMPEÑO	ANTES	CLASIFICACIÓN	DESPUÉS	CLASIFICACIÓN
	21 de sep 2015		1 de dic de 2015	
MEMORIA VISUAL	56	Muy bajo		
ATENCIÓN SIMPLE	15	Muy bajo	61	Muy bajo
VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN	61	Muy bajo	70	Bajo
VELOCIDAD PSICOMOTORA	65	Muy bajo	66	Muy bajo

**Caso 7, SAH**, masculino de 6 años 11 meses, alumno de 2do. de primaria.

**Evolución clínica de SAH, tratamiento con MFH**

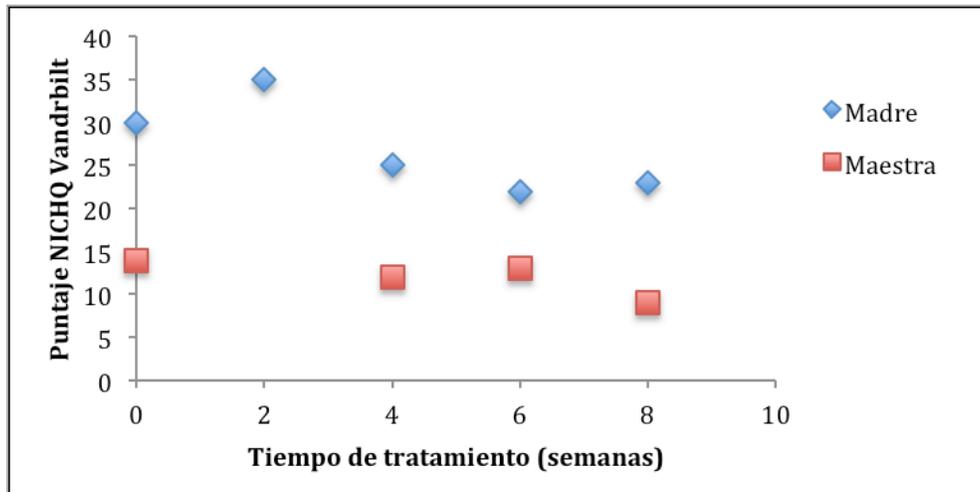


**RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE DESEMPEÑO, CASO SAH**

ÁREAS DE DESEMPEÑO	ANTES	CLASIFICACIÓN	DESPUÉS	CLASIFICACIÓN
	21 de sep 2015		8 de dic 2015	
MEMORIA VISUAL	113	Arriba del promedio		
ATENCIÓN SIMPLE	22	Muy bajo	110	Arriba del promedio
VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE INFORMACIÓN	95	Promedio	91	Promedio
VELOCIDAD PSICOMOTORA	84	Debajo del promedio	89	Debajo del promedio

**Caso 8, AAML**, masculino de 10 años 1 mes.

**Evolución clínica de AAML, tratamiento combinado: MPH + VAL**



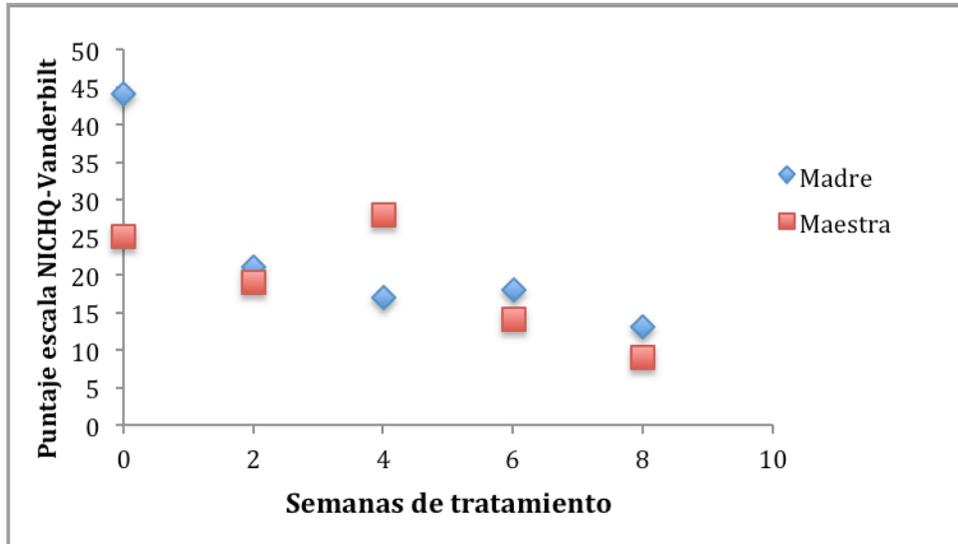
**RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE DESEMPEÑO, CASO AAML**

ÁREAS DE DESEMPEÑO	ANTES	CLASIFICACIÓN	DESPUÉS	CLASIFICACIÓN
	28 de sep 2015		15 de dic 2015	
TIEMPO DE REACCIÓN	77	Bajo	91	Promedio
ATENCIÓN SIMPLE	105	Promedio	97	Promedio
ATENCIÓN COMPLEJA	104	Promedio	106	Promedio
VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN	121	Por encima del promedio	111	Por encima del promedio
VELOCIDAD PSICOMOTORA	108	Promedio	108	Promedio

Nota: se le disminuyó la dosis a la mitad del metilfenidato porque la mamá lo notó muy ansioso y enojón al inicio del tratamiento.

**Caso 9, ORZE**, masculino de 8 años 1 mes.

**Evolución clínica de ORZE, tratamiento con MPH**

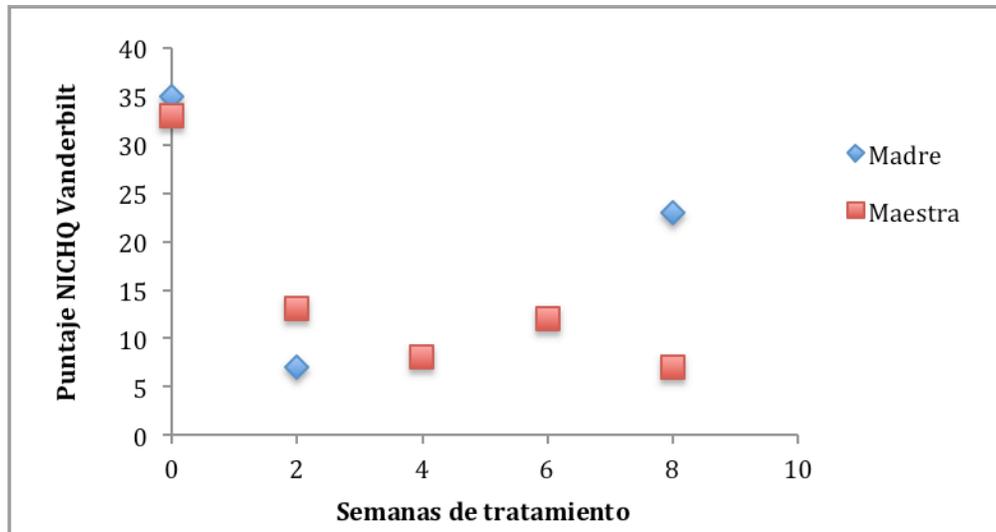


**RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE DESEMPEÑO, CASO ORZE**

ÁREAS DE DESEMPEÑO	ANTES	CLASIFICACIÓN	DESPUÉS	CLASIFICACIÓN
	28 de sep 2015		1 de dic 2015	
<b>ATENCIÓN SIMPLE</b>	45	Muy bajo	61	Muy bajo
<b>VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN</b>	82	Debajo del promedio	82	Debajo del promedio
<b>VELOCIDAD PSICOMOTORA</b>	82	Debajo del promedio	91	Promedio

**Caso 10, CJSM**, masculino de 10 años 8 meses.

**Evolución clínica de CJSM, tratamiento combinado: MPH + VAL**

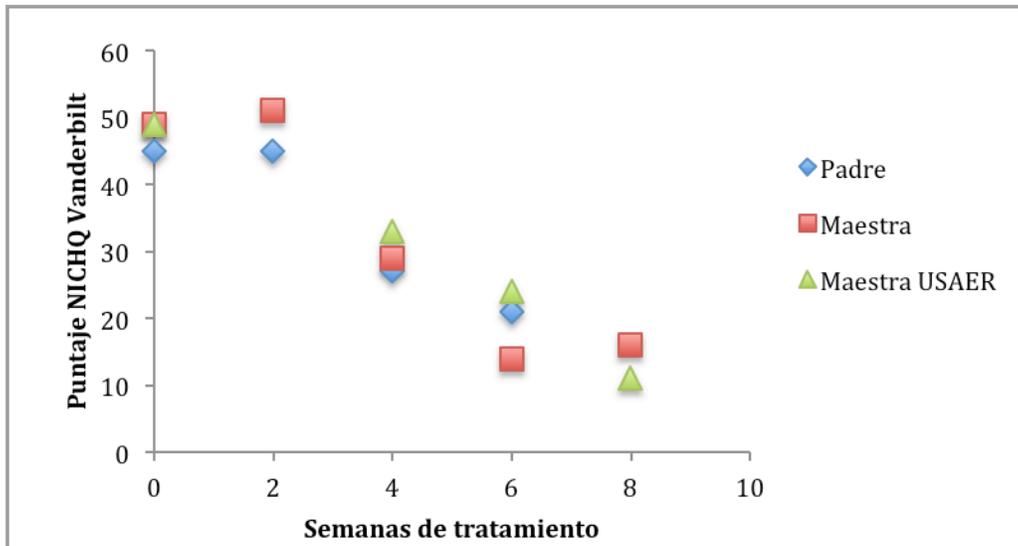


**RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE DESEMPEÑO, CASO CJSM**

ÁREAS DE DESEMPEÑO	ANTES	CLASIFICACIÓN	DESPUÉS	CLASIFICACIÓN
	1 de sep 2015		8 de dic	
TIEMPO DE REACCIÓN	42	Muy bajo	49	Muy bajo
MEMORIA VISUAL			88	Debajo del promedio
ATENCIÓN SIMPLE	90	Promedio	97	Promedio
ATENCIÓN COMPLEJA			79	Bajo
VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN			71	Bajo
VELOCIDAD PSICOMOTORA			77	Bajo

**Caso 11, AAM**, masculino de 11 años 6 meses.

**Evolución clínica de AAM, tratamiento combinado: MPH + VAL**



**RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE DESEMPEÑO, CASO AAM**

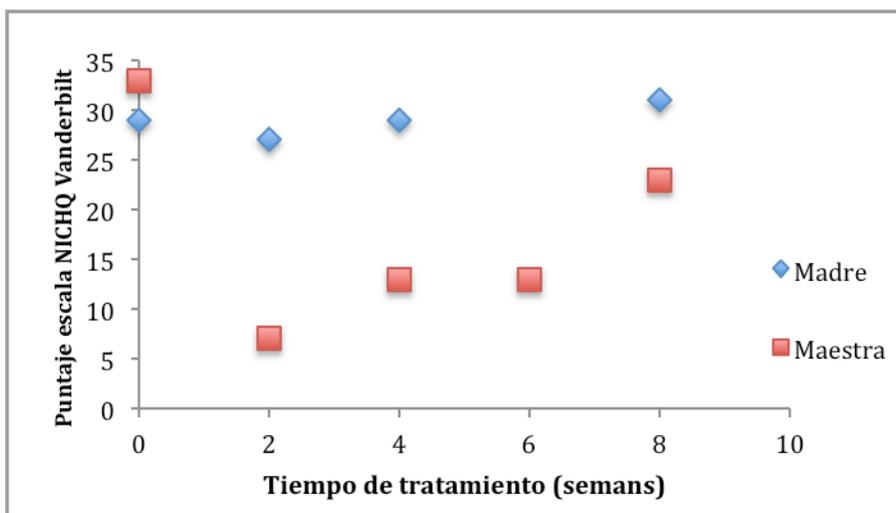
ÁREAS DE DESEMPEÑO	ANTES	CLASIFICACIÓN	DESPUÉS	CLASIFICACIÓN
	29 de sep 2015		23 de nov 2015	
TIEMPO DE REACCIÓN	18	Muy bajo	42	Muy bajo
MEMORIA VISUAL	72	Bajo	86	Por debajo del promedio
ATENCIÓN SIMPLE	62	Muy bajo		
VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN	69	Muy bajo		
VELOCIDAD PSICOMOTORA	76	Bajo		

Nota: De acuerdo a la observación de la psicóloga, en la segunda aplicación de las pruebas de desempeño fue difícil porque el niño parecía equivocarse a propósito de hecho parecía divertirse al no seguir intencionalmente las instrucciones.

Comentarios del padre y la maestra: Tomó el tratamiento completo 2 semanas aprox (primeras) porque se le derramó y no avisó. La maestra lo ve con mejoría en clase, tomó por primera vez el libro de matemáticas, mejoró mucho su desempeño escolar (reporte de maestra).

**Caso 12, ADMR**, masculino, 7 años 1 mes.

**Evolución clínica de ADMR, tratamiento combinado: MPH + VAL**



**RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE DESEMPEÑO, CASO ADMR**

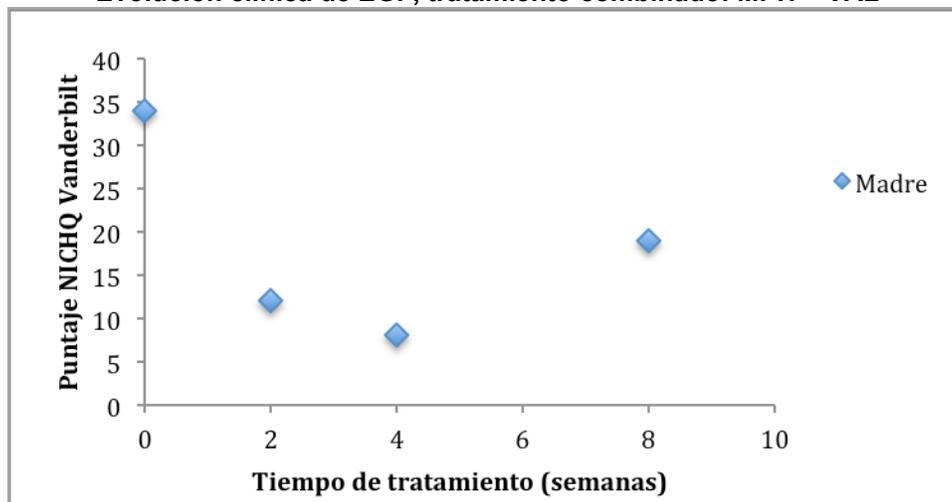
ÁREAS DE DESEMPEÑO	Durante Tratamiento*	CLASIFICACIÓN	DESPUÉS	CLASIFICACIÓN
	8 de dic 2015		Enero	
MEMORIA VISUAL	66	Muy bajo		
ATENCIÓN SIMPLE	51	Muy bajo	90	Promedio
VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN	70	Bajo	74	Bajo
VELOCIDAD PSICOMOTORA	77	Bajo	64	Muy bajo

\*4ta. Semana

Nota: Según observaciones de la madre el niño es agresivo en casa y escuela. El paciente parece no responder favorablemente al tratamiento, de acuerdo a las calificaciones otorgadas por la madre. La mamá lo ve más hiperactivo. En contraste, la maestra, se observó mejoría a partir de la segunda semana.

**Caso 13, EGF**, masculino de 12 años 11 meses.

**Evolución clínica de EGF, tratamiento combinado: MPH + VAL**



**RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE DESEMPEÑO, CASO EGF**

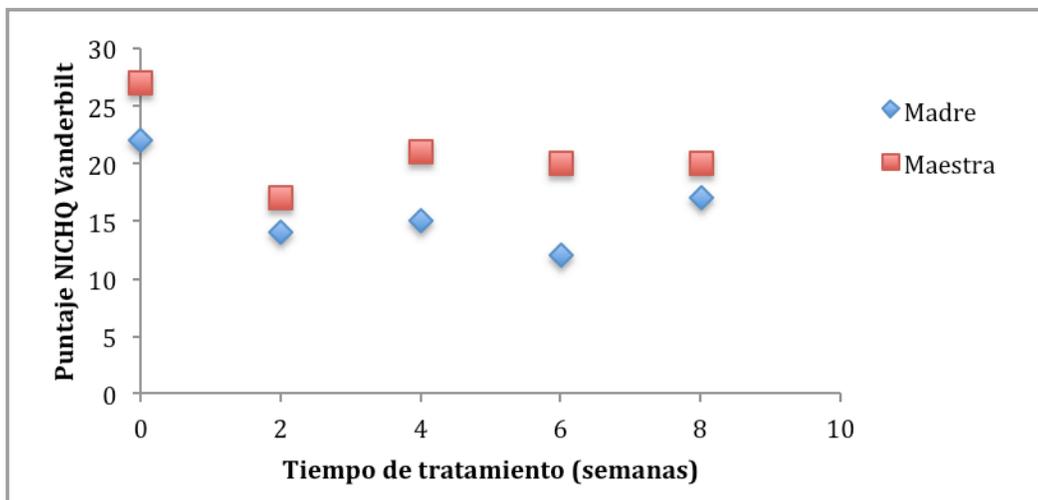
ÁREAS DE DESEMPEÑO	ANTES	CLASIFICACIÓN	DESPUÉS	CLASIFICACIÓN
	28 de sep 2015		9 de dic de 2015	*Nota
<b>TIEMPO DE REACCIÓN</b>	93	Promedio	101	Promedio
<b>MEMORIA VISUAL</b>	88	Debajo del promedio	97	Promedio
<b>ATENCIÓN SIMPLE</b>	105	Promedio	112	Arriba del promedio
<b>ATENCIÓN COMPLEJA</b>	95	Promedio	108	Promedio
<b>VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE INFORMACIÓN</b>	97	Promedio	114	Arriba del promedio
<b>VELOCIDAD PSICOMOTORA</b>	100	Promedio	96	Promedio

\*Nota: No se tomó el medicamento ese día

Estudiante de secundaria, no se logró obtener los cuestionarios de los maestros.

**Caso 14, ESG**, masculino de 7 años.

**Evolución clínica de ESG, tratamiento combinado: MPH + VAL**

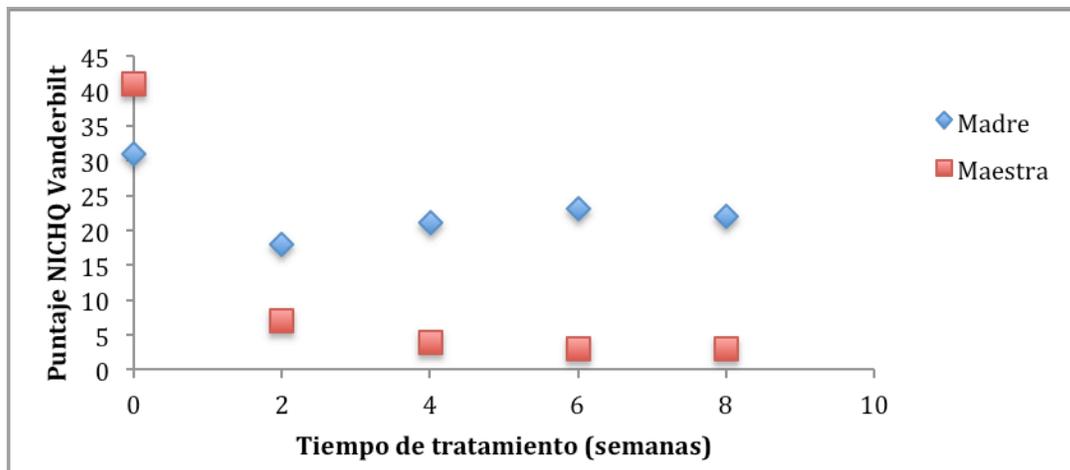


**RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE DESEMPEÑO, CASO ESG**

ÁREAS DE DESEMPEÑO	ANTES	CLASIFICACIÓN	DESPUÉS	CLASIFICACIÓN
	16 de oct 2015		22 de ene 2016	
MEMORIA VISUAL	66	Muy bajo	80	Debajo del promedio
ATENCIÓN SIMPLE	61	Muy bajo	77	Bajo
VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN	82	Debajo del promedio	97	Promedio
VELOCIDAD PSICOMOTORA	79	Bajo	91	Promedio

**Caso 15, SALR, femenino de 7 años 2 meses.**

**Evolución clínica de SALR, tratamiento combinado: MPH + VAL**

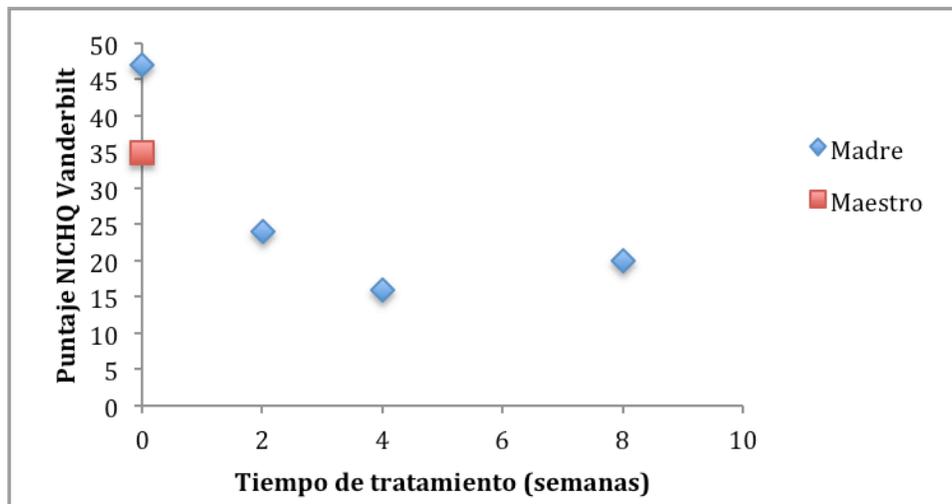


**RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE DESEMPEÑO, CASO SALR**

ÁREAS DE DESEMPEÑO	ANTES	CLASIFICACIÓN	DESPUÉS	CLASIFICACIÓN
	16 de oct 2015		1 de marzo 2016	
MEMORIA VISUAL	83	Debajo del promedio		
ATENCIÓN SIMPLE	97	Promedio	113	Arriba del promedio
VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN	80	Debajo del promedio	106	Promedio
VELOCIDAD PSICOMOTORA	78	Bajo	96	Promedio

**Caso 16, KAGV**, femenino de 10 años 6 meses.

**Evolución clínica de KAGV, tratamiento con MPH**



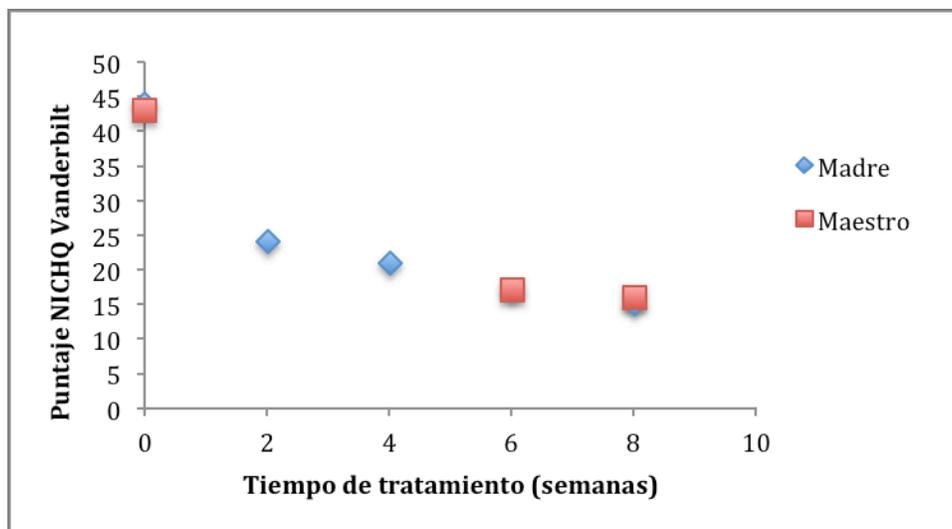
**RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE DESEMPEÑO, CASO KAGV**

ÁREAS DE DESEMPEÑO	ANTES	CLASIFICACIÓN	DESPUÉS	CLASIFICACIÓN
	19 de oct de 2015		15 de enero 2016	
TIEMPO DE REACCIÓN	61	Muy bajo	60	Muy bajo
MEMORIA VISUAL	94	Promedio		
ATENCIÓN SIMPLE	19	Muy bajo	76	Bajo
ATENCIÓN COMPLEJA	78	Debajo del promedio	92	Promedio
VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN	68	Muy bajo	75	Bajo
VELOCIDAD PSICOMOTORA	79	Debajo del promedio	90	Promedio

Nota: Detectada en la escuela Martín Bautista. Se cambió a la escuela Torres Quintero y se da seguimiento al caso, sin embargo, sólo se cuenta con un cuestionario de maestra, por posteriores incapacidades laborales de su maestra y cambio de maestro.

**Caso 17, AMGV**, femenino de 8 años 3 meses.

**Evolución clínica de AMGV, tratamiento con MPH**

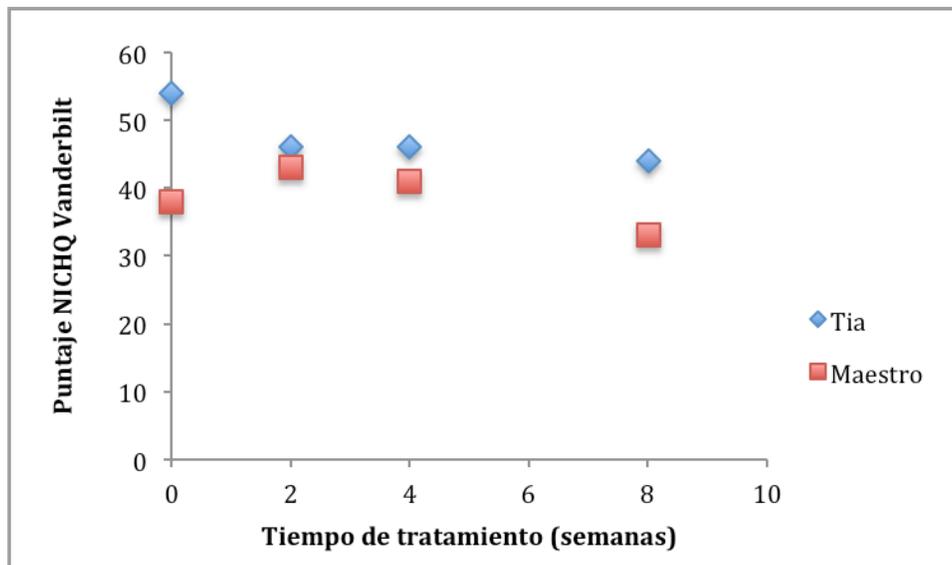


**RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE DESEMPEÑO, CASO AMGV**

ÁREAS DE DESEMPEÑO	ANTES	CLASIFICACIÓN	DESPUÉS	CLASIFICACIÓN
	28 de ene 2016		7 de abril 2016	
TIEMPO DE REACCIÓN	61	Muy bajo	62	Muy bajo
ATENCIÓN SIMPLE	103	Promedio	110	Arriba del promedio
ATENCIÓN COMPLEJA	93	Promedio	99	Promedio
VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN	88	Promedio bajo	97	Promedio
VELOCIDAD PSICOMOTORA	98	Promedio	101	Promedio

**Caso 18, EAAT, femenino de 9 años 6 meses.**

**Evolución clínica de EAAT, tratamiento combinado: MPH + VAL**

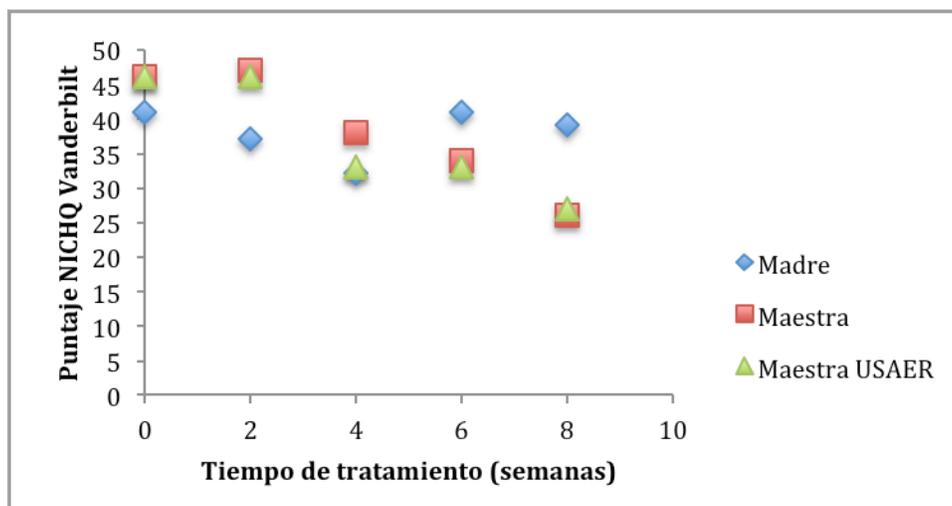


**RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE DESEMPEÑO, CASO AMGV**

ÁREAS DE DESEMPEÑO	ANTES	CLASIFICACIÓN	DESPUÉS	CLASIFICACIÓN
	25 de ene 16		19 de abril 16	
TIEMPO DE REACCIÓN	98	Promedio		
MEMORIA VISUAL	76	Bajo		
ATENCIÓN SIMPLE	67	Muy bajo	74	Bajo
VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN	71	Bajo	73	Bajo

Caso 19, SJLL, femenino de 7 años 8 meses.

**Evolución clínica de SJLL, tratamiento con MPH**

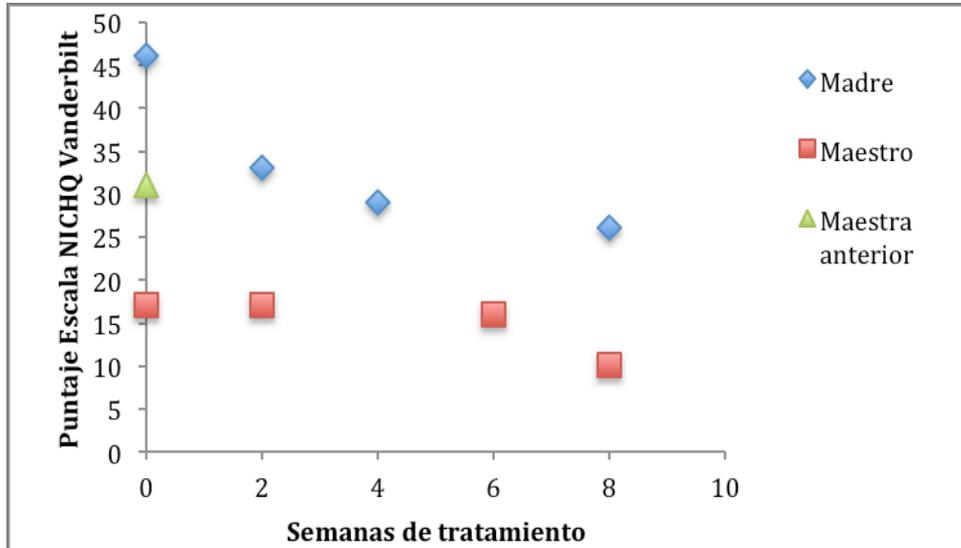


**TABLA 25. RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE DESEMPEÑO, CASO SJLL**

ÁREAS DE DESEMPEÑO	ANTES	CLASIFICACIÓN	DESPUÉS	CLASIFICACIÓN
	10 de feb 16		17 de mayo	
ATENCIÓN SIMPLE	93	Promedio	106	Promedio
VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN	83	Debajo del promedio	85	Debajo del promedio
VELOCIDAD PSICOMOTORA	86	Debajo del promedio	91	Promedio
VELOCIDAD MOTORA	92	Promedio	97	Promedio

**Caso 20, PSYF**, femenino de 9 años 1 mes.

**Evolución clínica de PSYF, tratamiento combinado: MPH + VAL**

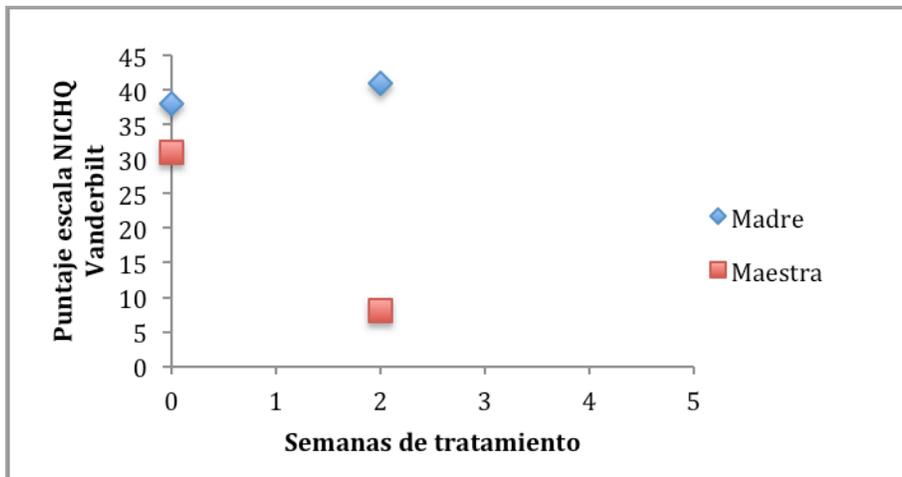


**RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE DESEMPEÑO, CASO PSYF**

ÁREAS DE DESEMPEÑO	ANTES	CLASIFICACIÓN	DESPUÉS	CLASIFICACIÓN
	6 de nov 2015		26 de abril 2016	
TIEMPO DE REACCIÓN	59	Muy bajo	85	Debajo del promedio
ATENCIÓN SIMPLE	103	Promedio	110	Arriba del promedio
ATENCIÓN COMPLEJA	89	Debajo del promedio	114	Arriba del promedio
FLEXIBILIDAD COGNITIVA	72	Bajo	105	Promedio
VELOCIDAD MOTORA	75	Bajo	102	Promedio
FUNCIÓN EJECUTIVA	71	Bajo	107	Promedio

**Caso 21 THHL**, femenino de 7 años 8 meses. CI: 87, Diestra.

**Evolución clínica de THHL, tratamiento combinado: MPH + VAL**



**RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE DESEMPEÑO, CASO THHL**

ÁREAS DE DESEMPEÑO	ANTES	CLASIFICACIÓN
	6 de abril 2016	
ATENCIÓN SIMPLE	106	Promedio
ATENCIÓN COMPLEJA	58	Muy bajo
VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN	100	Promedio
VELOCIDAD PSICOMOTORA	86	Debajo del promedio
FUNCIÓN EJECUTIVA	65	Muy bajo
VELOCIDAD MOTORA	81	Por debajo del promedio

La descripción del caso se presenta a continuación:

### **Descripción del caso (THHL), que deja el estudio por probable RAM**

De acuerdo a los cuestionarios NICHQ-Vanderbilt, la niña es **TDAH con predominio en inatención** según la maestra y **TDAH-combinado** según la madre, presentando todos los síntomas de inatención asociados al TDAH de acuerdo a las 2 informantes, y 6 síntomas de hiperactividad/impulsividad según la madre y sólo un síntoma de esta categoría según la maestra, siendo evidente que el comportamiento de Tania es muy diferente en los dos ambientes (hogar y escuela). La maestra comenta que la niña es muy pasiva en el salón de clase.

La madre pierde los medicamentos durante el periodo vacacional de semana santa y se le surten de nuevo por lo que reinicia tratamiento, pero lo suspende antes de completar la 2da. Semana por sospecha de reacción adversa al medicamento. Se estableció la imputabilidad de la RAM con base en el puntaje encontrado en el algoritmo de Naranjo y se encontró que la sintomatología observada por la madre en THHL es por **probable RAM**. Se entregó resumen del caso al médico tratante. La asignación de puntos de acuerdo al algoritmo se presenta en la Tabla 27.

Se entregó medicamento para un mes y debió haber iniciado el tratamiento el 9 de marzo del 2016, sin embargo, no se pudo evaluar su evolución a la 2da. Semana de tratamiento porque salieron de vacaciones de semana santa y a la madre se le descompuso el celular y no fue posible localizarla por lo que no se pudo realizar el cuestionario NICHQ-Vanderbilt. Cuando iniciaron las clases en la escuela primaria, la mamá informó que perdió las tabletas de metilfenidato durante las vacaciones por lo que el 7 de abril del 2016 se le volvió a entregar una dotación del tratamiento completo para un mes. El 19 de abril, la madre de Tania se comunicó con la secretaria del Dr. Monasterio para informar que la paciente había empeorado con el tratamiento. Se le pidió que informara a la Q. Evangelina Herrán de lo sucedido.

En entrevista telefónica efectuada el 19 de abril con la Q. Evangelina Herrán le pidió a la madre que describiera el comportamiento de la paciente, siendo de la siguiente forma:

“Está muy negativa y alterada, por lo que le suspendió el medicamento desde hace 2 días (17 de abril) y la niña anda intranquila, habla sola. Está insoportable, no hace caso para nada”, a preguntas específicas respondió: “no se ha enfermado y no ha tenido dolores de cabeza o de estómago durante el tratamiento y tampoco ha vomitado o tenido náuseas. Se le preguntó si notaba a la niña más sonriente y contestó que si sonríe más pero le quita cosas a los niños (esto ya lo hacía antes del tratamiento).

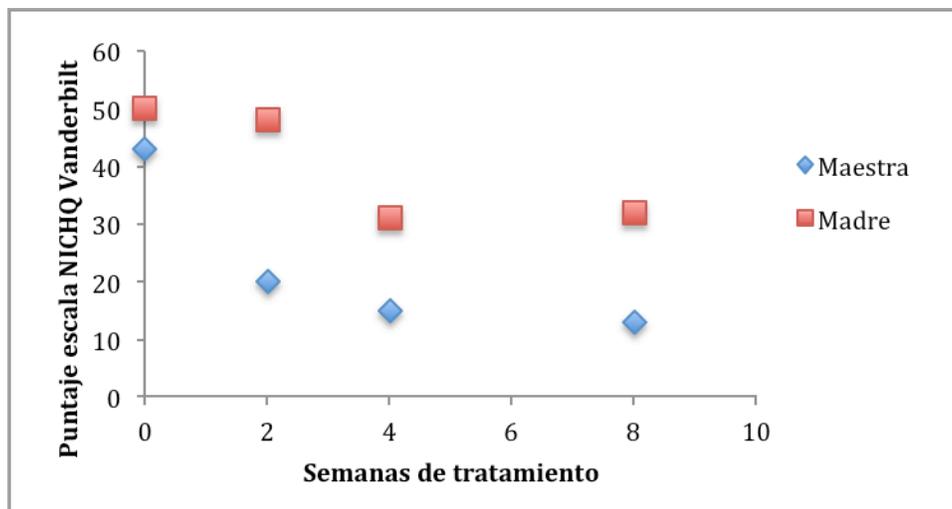
En la Figura 24 se presentan resultados obtenidos con la escala NICHQ Vanderbilt, en la Tabla 28, se presentan los resultados de las pruebas de desempeño realizadas antes de iniciar el tratamiento farmacológico y en la Tabla 28, se presenta el Algoritmo de Naranjo utilizado para determinar la causalidad de la Reacción adversa al medicamento (RAM), con un puntaje de 5 por lo que la ansiedad presentada por THHL es una probable RA al metilfenidato.

**Probable RA a metilfenidato (ansiedad) presentada en THHL  
con base en el Algoritmo de Naranjo.**

Preguntas	Si	No	No sé	Puntos
1.- ¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0	+1
2.- Se produjo la RAM después de administrar el fármaco sospechoso?	+2	-1	0	+2
3.-Mejóro la RAM tras suspender la administración del fármaco? o tras administrar un antagonista específico?	+1	0	0	+1
4.- ¿Reapareció la RAM tras re-administrar el fármaco?	+1	-1	0	+1
5.-¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por sí misma?	-1	+2	0	-1
6.- ¿Reapareció la RAM tras administrar placebo?	-1	+1	0	0
7.- ¿Se detectó el fármaco en sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?	+1	0	0	0
8.- ¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?	+1	0	0	0
9.-¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en alguna exposición anterior?	+1	0	0	+1
10.- ¿Se confirmó el acontecimiento adverso por algún tipo de evidencia objetiva?	+1	0	0	0
<b>TOTAL</b>				<b>5</b>

**Caso 22, AS**, femenino de 6 años 5 meses.

**Evolución clínica de AS, tratamiento combinado: MPH + VAL**



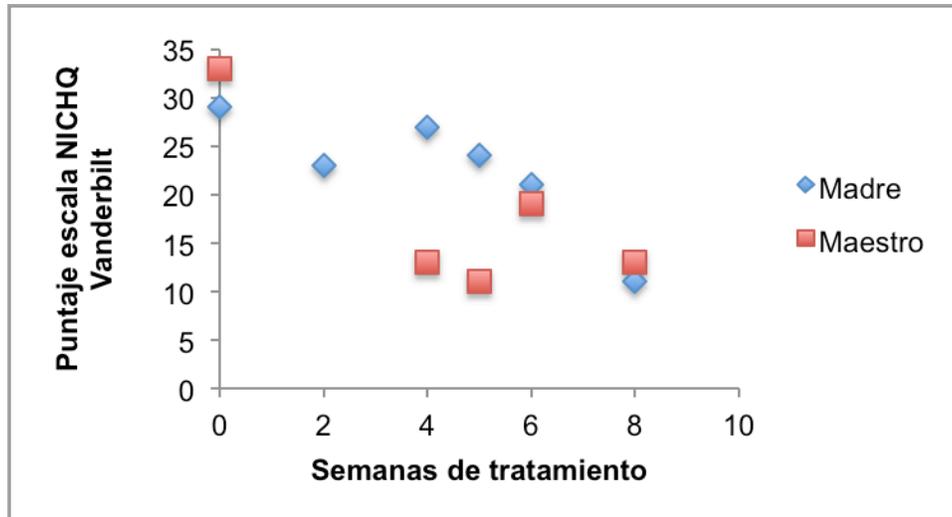
**RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE DESEMPEÑO, CASO AS.**

ÁREAS DE DESEMPEÑO	ANTES	CLASIFICACIÓN	DESPUÉS	CLASIFICACIÓN
	25 feb 16		31 mayo 16	
TIEMPO DE REACCIÓN	47	Muy bajo	94	Promedio
ATENCIÓN SIMPLE	90	Promedio	100	Promedio
ATENCIÓN COMPLEJA	93	Promedio	96	Promedio
VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN	85	Debajo del promedio	97	Promedio
FLEXIBILIDAD COGNITIVA	85	Debajo del promedio	89	Debajo del promedio
FUNCIÓN EJECUTIVA	87	Debajo del promedio	93	Promedio
VELOCIDAD PSICOMOTORA	89	Debajo del promedio	99	Promedio

Se observó poca adherencia al tratamiento, al final (8va. Semana), la maestra apoyó dándole las tabletas de metilfenidato en la escuela.

**Caso 23, YMCM, femenino de 8 años 3 meses.**

**Evolución clínica de YMCM, tratamiento con MPH**

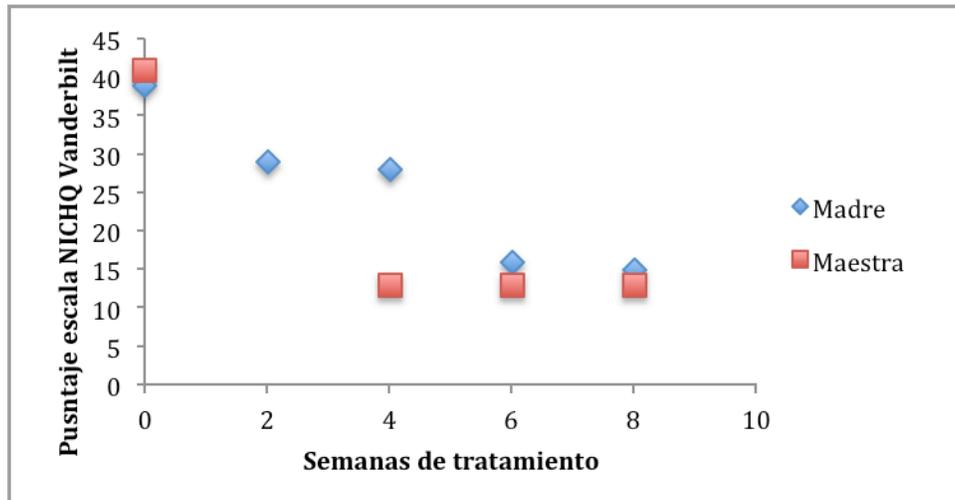


**RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE DESEMPEÑO, CASO YMCM.**

ÁREAS DE DESEMPEÑO	ANTES	CLASIFICACIÓN	DESPUÉS	CLASIFICACIÓN
	9 de marzo 16		31 de mayo	
TIEMPO DE REACCIÓN	71	Bajo	68	Muy bajo
ATENCIÓN SIMPLE	106	Promedio	100	Promedio
ATENCIÓN COMPLEJA	91	Promedio	96	Promedio
VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN	88	Debajo del promedio	92	Promedio
VELOCIDAD MOTORA	105	Promedio	103	Promedio
FUNCIÓN EJECUTIVA	79	Bajo	86	Debajo del promedio

**Caso 24, NGRG, femenino de 6 años 5 meses.**

**Evolución clínica de NGRG, tratamiento combinado: MPH + VAL**

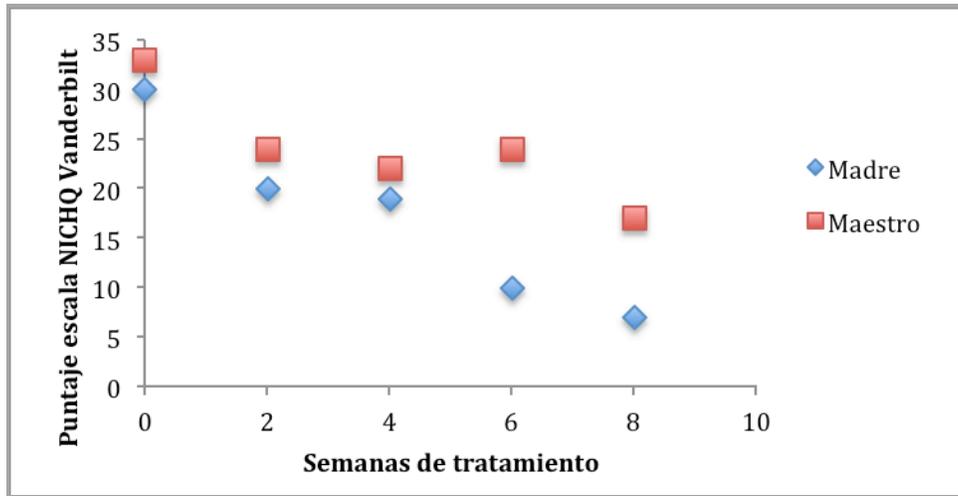


**RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE DESEMPEÑO, CASO NGRG**

ÁREAS DE DESEMPEÑO	ANTES	CLASIFICACIÓN	DESPUÉS	CLASIFICACIÓN
	18 de marzo		17 de mayo	
ATENCIÓN SIMPLE	87	Debajo del promedio	110	Promedio
ATENCIÓN COMPLEJA				
VELOCIDAD MOTORA	79	Bajo	81	Por debajo del promedio

**Caso 25, BDCM, masculino de 9 años 7 meses.**

**Evolución clínica de BDCM, tratamiento con MPH**

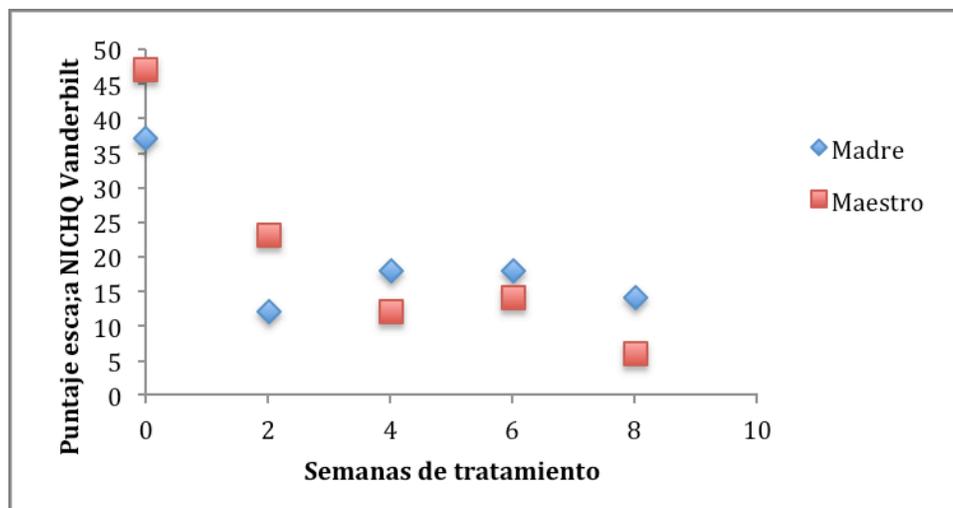


**RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE DESEMPEÑO, CASO BDCM**

ÁREAS DE DESEMPEÑO	ANTES	CLASIFICACIÓN	DESPUÉS	CLASIFICACIÓN
	15 de marzo 16		31 de mayo 16	
TIEMPO DE REACCIÓN	108	Promedio	85	Debajo del promedio
ATENCIÓN SIMPLE	84	Debajo del promedio	87	Debajo del promedio
VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN	94	Promedio	107	Promedio
VELOCIDAD MOTORA	109	Promedio	111	Arriba del promedio
VELOCIDAD PSICOMOTORA	103	Promedio	111	Arriba del promedio

Caso 26, CCA, masculino de 8 años 6 meses.

**Evolución clínica de CCA, tratamiento con MPH**

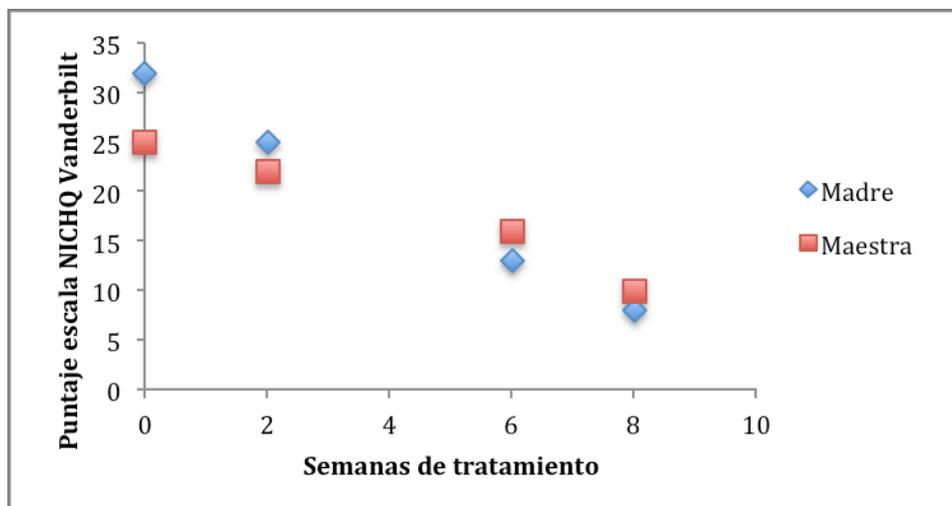


**RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE DESEMPEÑO, CASO CCA**

ÁREAS DE DESEMPEÑO	ANTES	CLASIFICACIÓN	DESPUÉS	CLASIFICACIÓN
	17 de marzo 16		1 junio 16	
TIEMPO DE REACCIÓN	100	Promedio	65	Muy bajo
ATENCIÓN SIMPLE	87	Debajo del promedio	106	Promedio
ATENCIÓN COMPLEJA	97	Promedio	115	Arriba del promedio
VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN	88	Debajo del promedio		
VELOCIDAD MOTORA	103	Promedio	103	Promedio
VELOCIDAD PSICOMOTORA	98	Promedio		
FUNCIÓN EJECUTIVA	103	Promedio	105	Promedio

Caso 27, LFP, masculino de 12 años 4 meses, (continuó con el tratamiento).

**Evolución clínica de LFP, tratamiento combinado: MPH + VAL**

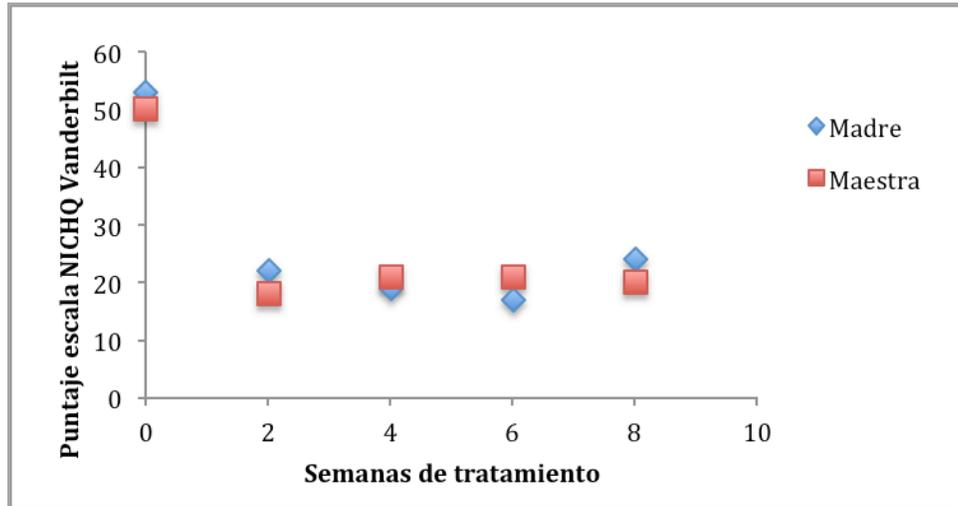


**RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE DESEMPEÑO, CASO LFP**

ÁREAS DE DESEMPEÑO	ANTES	CLASIFICACIÓN	DESPUÉS	CLASIFICACIÓN
	8 de abril 16		2 de junio 16	
TIEMPO DE REACCIÓN	76	Bajo	82	Debajo del promedio
ATENCIÓN SIMPLE	83	Debajo del promedio	112	Arriba del promedio
ATENCIÓN COMPLEJA	102	Promedio	105	Promedio
VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN	93	Promedio	98	Promedio
VELOCIDAD PSICOMOTORA	100	Promedio	97	Promedio
FLEXIBILIDAD COGNITIVA	98	Promedio	97	Promedio
FUNCIÓN EJECUTIVA	100	Promedio	100	Promedio
VELOCIDAD MOTORA	104	Promedio	94	Promedio

**Caso 28, ZABF**, masculino de 7 años 11 meses (continuó con el tratamiento).

**Evolución clínica de ZABF, tratamiento combinado: MPH + VAL**

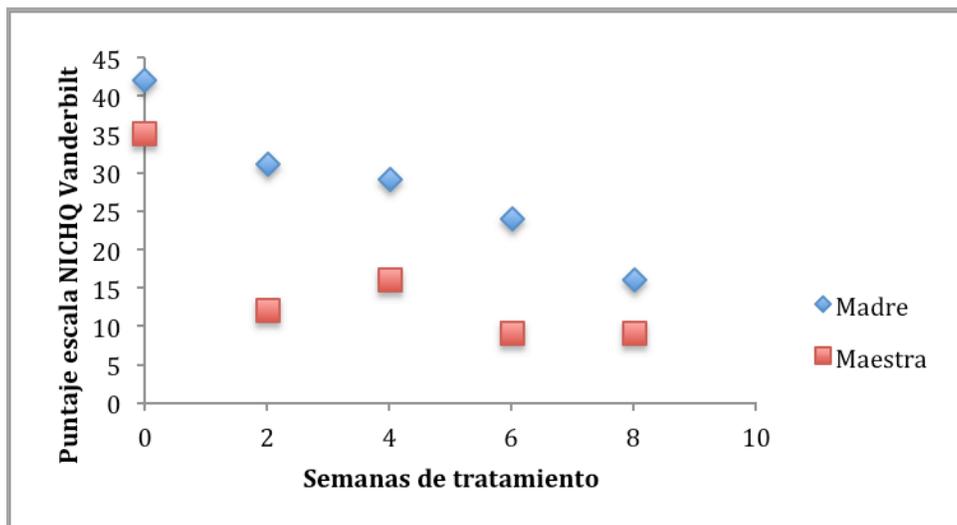


**RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE DESEMPEÑO, CASO ZABF**

ÁREAS DE DESEMPEÑO	ANTES	CLASIFICACIÓN	DESPUÉS	CLASIFICACIÓN
	05-abr-16		1 de junio 16	
ATENCIÓN SIMPLE	45	Muy bajo	71	Bajo
VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN	86	Debajo del promedio	91	Promedio
VELOCIDAD MOTORA	102	Promedio	104	Promedio
VELOCIDAD PSICOMOTORA	94	Promedio		

**Caso 29, IAZB**, femenino de 7 años 11 meses (continuó con el tratamiento).

**Evolución clínica de IAZB, tratamiento con MPH**

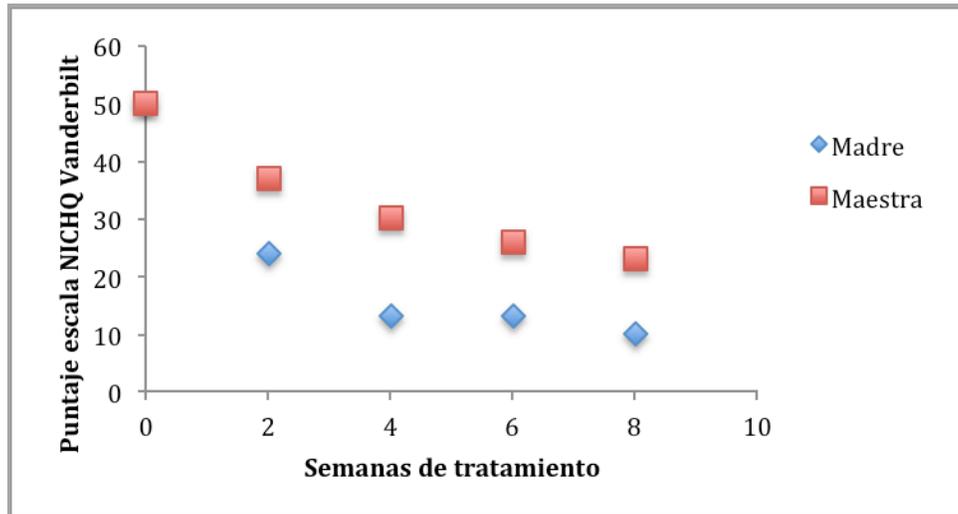


**RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE DESEMPEÑO, CASO IAZB**

ÁREAS DE DESEMPEÑO	ANTES	CLASIFICACIÓN
	12 de abril 2016	
ATENCIÓN SIMPLE	87	Debajo del promedio
VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN	62	Muy bajo
VELOCIDAD MOTORA	84	Debajo del promedio
VELOCIDAD PSICOMOTORA	72	Bajo

**Caso 30, JAS**, masculino de 7 años 9 meses (continuó con el tratamiento).

**Evolución clínica de JAS, tratamiento con MPH**



**RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE DESEMPEÑO, CASO JAS**

ÁREAS DE DESEMPEÑO	ANTES	CLASIFICACIÓN
	12 de abril 16	
ATENCIÓN SIMPLE	58	Muy bajo
VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN	73	Bajo
VELOCIDAD MOTORA	87	Debajo del promedio
VELOCIDAD PSICOMOTORA	77	Bajo