



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAestrÍA Y DOCTORADO
EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Ciencias Médicas

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON ATOMOXETINA EN NIÑOS DE 3 A 5
AÑOS DE EDAD CON TRASTORNO DEL LENGUAJE. ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO**

TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
Maestría en Ciencias Médicas**

Presenta:

María Guadalupe Jean Tron

Tutor:

D.C. Antonio Rizzoli Córdoba

JEFE DE DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN NUEORDESARROLLO DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ.

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por tener siempre los mejores consejos y por cuidarme tanto, por respaldar y apoyar todos mis sueños, hasta los que parecían más inalcanzables. A mis hermanos por estar a mi lado y enseñarme a pensar en grande.

A todos los grandes médicos que he conocido a lo largo de estos años, en especial atención a los Dres. Miguel Ángel Villasis, Juan Garduño y Ma. Del Carmen Martínez, y que con el ejemplar ejercicio de su profesión han contribuido a mi desarrollo.

Al Dr. Antonio Rizzoli le agradezco el tiempo dedicado y el apoyo incondicional que me ha brindado a lo largo de la maestría, sin el cual no hubiera sido posible esta tesis.

A todos mis compañeros de generación por su gran amistad y ayuda que recibí de ellos durante estos dos años de gran trabajo y estudio, ya que sin ellos no podría llegar a ser lo que ahora he logrado.

INDICE

RESUMEN.....	4
ANTECEDENTES.....	5
Lenguaje y su desarrollo.....	5
Neurobiología del lenguaje.....	7
Retraso del lenguaje y Trastorno del lenguaje.....	9
Evaluación de trastornos del lenguaje.....	11
Manejo de los trastornos del lenguaje.....	13
Tratamiento farmacológico en trastornos del lenguaje.....	15
ATOMOXETINA.....	16
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	19
JUSTIFICACIÓN.....	19
OBJETIVOS.....	19
HIPÓTESIS.....	20
MATERIALES Y MÉTODOS.....	20
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	29
RESULTADOS.....	30
DISCUSIÓN.....	34
CONCLUSIONES.....	35
LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	36
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	36
REFERENCIAS.....	37
ANEXOS.....	40
CRF.....	49

RESUMEN

Antecedentes: Los trastornos del lenguaje tienen una prevalencia del 7.4%, siendo la función más frecuentemente alterada en el Neurodesarrollo. De no tratarse se pueden presentar problemas para el empleo, la salud, alfabetismo, crianza de la siguiente generación e inequidad social. La terapia de lenguaje sigue siendo el tratamiento de elección, sin embargo en los diversos estudios que han medido su eficacia, se ha encontrado una mejoría pequeña, aunque estadísticamente significativa. La atomoxetina ha mostrado ser un tratamiento eficaz para niños con Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), actuando en el lóbulo prefrontal donde se encuentran las funciones ejecutivas, mismas que se ha demostrado, se encuentran alteradas en los trastornos del lenguaje, por lo que al mejorar las primeras se pudiera mejorar también el lenguaje. No se han llevado a cabo estudios que valoren el tratamiento con atomoxetina en niños con trastorno del lenguaje, pero ha mostrado mejoría en niños con dislexia y con trastorno semántico/pragmático.

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de la atomoxetina más terapia de lenguaje durante 6 meses, sobre el desarrollo del lenguaje en preescolares de 3 a 5 años con trastorno del lenguaje, comparado con un grupo control que recibirá terapia de lenguaje más placebo.

Material y métodos: Estudio piloto, aleatorizado, controlado, doble ciego. Se incluyeron 10 pacientes con diagnóstico de retraso en el lenguaje, de 3 a 5 años de edad sin patologías agregadas que acudieron a la Unidad de Neurodesarrollo del Hospital Infantil de México. A todos los participantes se les explicó las características del estudio y se solicitó carta de consentimiento informado a los padres, se les realizó historia clínica completa así como las pruebas de Neurodesarrollo Battelle 2 y de proficiencia del lenguaje en español Woodcok Muñoz. Se realizó una aleatorización simple en 2 grupos (5 sujetos por grupo), uno que recibió atomoxetina (10mg/d) y terapia de lenguaje y otro grupo que recibió placebo más terapia de lenguaje. A los 6 meses se realizaron nuevas mediciones con las pruebas de Battelle 2 y Woodcok Muñoz para determinar los cambios en el desarrollo del lenguaje.

Resultados: Se incluyeron 10 pacientes, 5 por grupo. Hubo predominancia del sexo masculino (70%), el 70% acudían al primer año de kínder, el 90% vivían en medio urbano, el 50% contaban con antecedente familiar de trastorno de lenguaje. Se observó una mediana del CCD de comunicación inicial de 58 para el grupo experimental y de 55 para el grupo control, con una mediana en el CCD de comunicación final de 72 para el grupo experimental y 61 para el grupo control, no encontrando una diferencia estadísticamente significativa ($p:0.095$). En cuanto a la prueba de WM se observó una mediana inicial de 3 para el grupo experimental y una de 1 para el grupo control, con una mediana final de 3 para el grupo experimental y 2 para el grupo control, tampoco encontrando diferencias estadísticamente significativas ($p:0.22$), en cuanto a los eventos adversos leves, se observaron en el 40% de los sujetos del grupo experimental y en el 60% del grupo control, y moderados en el 20% del grupo experimental y 40% del grupo control, sin tener diferencias estadísticamente significativas.

Se observaron diferencias en ambos grupos con respecto a su valor basal en cuanto al CCD de comunicación, apreciando el efecto que tiene la terapia de lenguaje sobre los niños con trastorno de lenguaje, aunado a esto se observó una diferencia clínicamente significativa (11 puntos) y aunque sin significancia estadística, si se observa una tendencia a presentar diferencia entre grupos, favoreciendo al grupo experimental por lo que la atomoxetina parece tener un efecto benéfico en la mejoría del desarrollo del lenguaje

Conclusiones: Existe una tendencia de mejoría en la puntuación del CCD de comunicación del IDB2 con la atomoxetina, comparado con placebo como coadyuvante de la terapia de lenguaje en pacientes preescolares con Trastorno de lenguaje, por lo que será importante continuar con un ensayo clínico aleatorizado que corrobore dichos hallazgos.

ANTECEDENTES

LENGUAJE Y SU DESARROLLO

El lenguaje es definido como un sistema de símbolos aprendidos que contienen un significado social y dan la habilidad a un individuo de clasificar las experiencias. La producción y la percepción de los símbolos orales son denominadas habla. En un sentido más amplio, el lenguaje es el sistema que regula gran parte de nuestras conductas y emociones, y le da una organización al pensamiento (Barragán 2011).

El desarrollo del lenguaje está dividido en dos etapas: la prelingüística y la lingüística, que se separan por el inicio de las primeras palabras.

El reconocimiento de los sonidos se logra alrededor de los 3 meses y se sigue poco después del reconocimiento de las palabras, primero se reconocen las palabras familiares y luego se integra la comprensión y el significado de éstas, por lo que el primer año de vida, la etapa prelingüística, es fundamental para el posterior desarrollo del lenguaje expresivo (Narbona 1997). En este primer año los infantes comienzan a usar gestos comunicativos, como señalar, mostrar y ofrecer objetos interesantes a los demás. Los niños, durante este período, también inician a comprender el lenguaje. Comienzan a responder a su propio nombre y asociar palabras con objetos (Conti 2012).

El desarrollo verbal (lingüístico) dependerá no sólo de los requisitos instrumentales (audición, motricidad fonoaudiológica) y del aspecto cognitivo, sino del desarrollo de los componentes formales del lenguaje (Clemente 1999), que veremos más adelante. Inicia con las primeras palabras, durante los primeros meses luego de haberla dicho, los niños agregan en promedio 10 palabras al mes hasta que acumulan alrededor de 50. Luego de ello aparece lo que podría describirse como una “explosión de palabras” y el vocabulario aumenta a 30 palabras al mes. Para los 2 años los niños ya muestran evidencia de conocimiento gramatical al iniciar la combinación de palabras. Alrededor de los 3 años, los niños ya construyen frases largas y su fonética mejora considerablemente, en los años escolares, los niños mejoran su gramática e inician a tener habilidades de comunicación social (pragmática) (Conti 2012).

El trastorno de expresión del lenguaje se puede hacer notorio antes de los 3 años, entre los 18 meses y los 3 años, sin embargo, entre los 3 a 5 años, el niño es llevado al médico porque no habla o habla poco, o no se le entiende (Moreno 2013). En la Tabla 1 podemos ver los principales hitos del desarrollo del lenguaje según Moreno, donde podemos observar que a partir de los 3 años no es normal que el niño no use frases de dos palabras, use palabras incorrectas o sustituya una palabra por otra y a partir de los 4 años lo normal es que los niños hablen con oraciones completas, esto es importante para poder determinar el retraso del desarrollo del lenguaje según la edad.

Componentes del lenguaje

Los componentes del lenguaje se pueden dividir de la siguiente manera (Jackendoff 1997):

- **Sintaxis:** La combinación de palabras para hacer frases y oraciones que determinan su significado.

- **Morfología:** La combinación de palabras o partes de palabras (morfemas) para hacer nuevas palabras.
- **Fonología:** La combinación de sonidos para construir morfemas, y la modificación de los sonidos de acuerdo al contexto.
- **Pragmática:** Se trata de los principios que gobiernan el uso del lenguaje en el discurso y en el contexto comunicativo; el lenguaje social.
- **Léxico:** El componente de la memoria que guarda palabras e idiomas.

	Lenguaje receptivo	Lenguaje expresivo	Signos de alerta
0-1 mes	Se calma con la voz de la madre	Llora	Llanto extraño (trastorno genético)
2-4 meses	Muestra claro interés en las caras	Sonrisa social, ríe a carcajadas	Ausencia de la sonrisa social
6 meses	Responde al nombre	Balbucea, vocaliza	No vocaliza ni balbucea
9 meses	Entiende rutinas verbales ('adiós')	Señala, dice 'ma-má'	No dice 'ma-má' ni 'pa-pá'
12 meses	Sigue un comando verbal	Dice tres palabras con significado ('mamá', 'papá', 'agua')	Pierde habilidades ya desarrolladas
15 meses	Señala partes de su cuerpo	Aprende más palabras	No señala ni utiliza tres palabras
18-24 meses	Reconoce partes de su cuerpo. Cumple órdenes verbales simples	Usa frases de dos palabras. Conoce su nombre	No sigue instrucciones simples, no dice 'mamá' ni otros nombres. No reconoce partes de su cuerpo, no dice al menos 25 palabras
24-36 meses	Cumple órdenes verbales complejas	Formula frases de tres palabras. Pregunta '¿qué?'	No usa frases de dos palabras. No sigue instrucciones de dos pasos
36-48 meses	Comprende las acciones	Pregunta '¿por qué?'	Usa palabras incorrectas o sustituye una palabra por otra
48-60 meses	Comprende todo lo que se dice	Habla con oraciones completas. Dice cuentos	No habla correctamente
6 años	Cumple órdenes de todo tipo de complejidad	Lenguaje completo	No habla correctamente

Tabla 1. Principales hitos del desarrollo del lenguaje y sus signos de alerta

NEUROBIOLOGÍA DEL LENGUAJE

Las tecnologías como el uso de Electroencefalograma, Magnetoencefalografía, Resonancia Magnética funcional y la tractografía, han permitido crear nuevos modelos de la organización neural del lenguaje que van más allá de las clásicas áreas de Broca y Wernicke (Hickok 2007, Friederici 2009).

Se han descrito por lo menos tres vías fronto-temporales involucradas en el proceso de la sintaxis (Friederici 2009):

1. Una vía dorsal que une el área 44 de Brodmann (parte del área de Broca) con el giro temporal superior (parte del área de Wernicke) por medio del fascículo arcuato.
2. Una vía ventral que une el opérculo frontal (adyacente al área de Broca) con el giro temporal superior, por medio del fascículo uncinado. Esta vía se ha visto involucrada en la estructuración de frases.
3. Otra vía ventral que une el área 45 de Brodmann (otra parte del área de Broca) con el lóbulo temporal posterior, por medio del sistema de fibras de la cápsula externa. Esta vía se ha relacionado tanto al vocabulario como al proceso léxico-semántico (Figura 1).

En cuanto a la morfología, hay evidencia por Resonancia Magnética funcional que la vía dorsal se encuentra involucrada, así como la corteza temporal posterior superior (Sahin 2006).

Se han descrito dos vías involucradas en el proceso fonológico (Hickok 2007):

1. Una vía dorsal hemisférica izquierda que relaciona los sonidos de las palabras con la articulación de las mismas, esta vía involucra el aprendizaje de las palabras; la monitorización del habla y la memoria de trabajo verbal.
2. Una vía ventral bilateral que relaciona el sonido de las palabras con su significado.

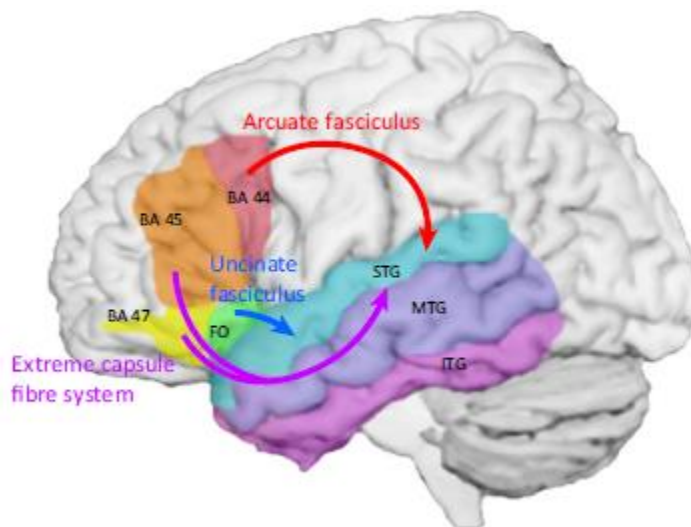


Figura 1. Vías de lenguaje en el proceso de sintaxis.

Funciones ejecutivas y lenguaje

Las funciones ejecutivas se consideran aquellas funciones mentales superiores que nos ayudan a formar y regular procesos cognitivos y emocionales como lo son la planeación, control inhibitorio, flexibilidad mental, metamemoria, memoria de trabajo, etc.

Existen dos teorías interesantes que relacionan el lenguaje con el pensamiento y por lo tanto con las funciones ejecutivas ([Ardila 2008](#)).

Por una parte se encuentra la teoría de Vygotsky quien dice que el lenguaje y el pensamiento derivan de forma diferente e independiente, teniendo un ancestro filogenético distinto y, a los 2 años de edad se unen y convergen, volviéndose el pensamiento mediado por el lenguaje. En consecuencia el lenguaje se convierte en el principal instrumento de la conceptualización y del pensamiento.

Por su parte Liebermann considera que las áreas lingüísticas evolutivas en el ser humano muestran tan alto grado de complejidad que involucran circuitos fuera de Broca y Wernicke, estas otras áreas están involucradas en el léxico, la producción y percepción del lenguaje así como la sintaxis. Los sustratos neuronales que regulan el control motor (ganglios basales, cerebelo y la corteza frontal) presentan un ancestro común en los primates pero tuvieron que ser modificadas para aumentar nuestras habilidades lingüísticas y cognitivas. Es así como las regiones frontales de la corteza están implicadas en virtualmente todos los actos cognitivos y la adquisición de dichos criterios.

Estos dos autores (Vygotsky y Lieberman) utilizando aproximaciones distintas, postularon que el desarrollo del lenguaje y la cognición compleja están relacionados de manera importante ([Ardila 2008](#)). Esta postura ha sido confirmada por Gabrieli de la Universidad de Standford, quien realizó una revisión de múltiples estudios de neuroimagen que han demostrado una asociación entre lenguaje y el área prefrontal ([Gabrieli 1998](#)).

Otro componente importante de las funciones ejecutivas que se considera guarda relación con el lenguaje es la memoria de trabajo, la cual involucra la retención de información para luego trabajar mentalmente con ella. Ésta es esencial para darle sentido a lo que sucede a nuestro alrededor, ya que debemos retener lo que sucede inicialmente y luego relacionarlo con lo que viene después. Por lo tanto es un requisito para darle sentido al lenguaje escrito o hablado, ya sea en frases, párrafos o más ([Diamond 2014](#)). Existen estudios que han demostrado afectación en la memoria de trabajo visoespacial en pacientes con trastornos específicos del lenguaje, además de presentar afectación a nivel de otras funciones ejecutivas ([Marton 2008](#)).

En un reciente estudio publicado en el año 2015, se evaluaron a 246 niños en cinco momentos en el tiempo, encontrando una relación directa entre el lenguaje y las funciones ejecutivas. Se concluyó que existe una importante asociación entre estas dos habilidades cognitivas en los años preescolares y escolares tempranos, observando que los pacientes con trastornos del lenguaje muestran una persistente deficiencia en el desarrollo de habilidades de las funciones ejecutivas ([Gooch 2015](#)).

Otros estudios muestran deficiencias en otras funciones que de igual manera involucran a las funciones ejecutivas, como un estudio que realizó el seguimiento hasta la vida adulta de una

cohorte de niños entre 4 y 9 años que presentaban trastornos del lenguaje, observando en los adultos importantes deficiencias en la teoría de la mente ($F(6, 90)=6.6; p < .001$), memoria verbal a corto plazo ($F(2,45)= 19.7, p < 0.001$) y procesamiento fonológico ($F(2,45)= 29.5, p < 0.001$), de igual manera se encontraron dificultades sustanciales en la adaptación social y un riesgo aumentado de padecer enfermedades psiquiátricas (Clegg 2005).

Consideramos que una posibilidad terapéutica para los trastornos del lenguaje es incidir en las funciones ejecutivas que se encuentran en la corteza prefrontal y que funcionan mayormente con el neurotransmisor norepinefrina.

RETRASO DEL LENGUAJE Y TRASTORNO DEL LENGUAJE

El retraso en el lenguaje se debe a múltiples causas (Fig2).

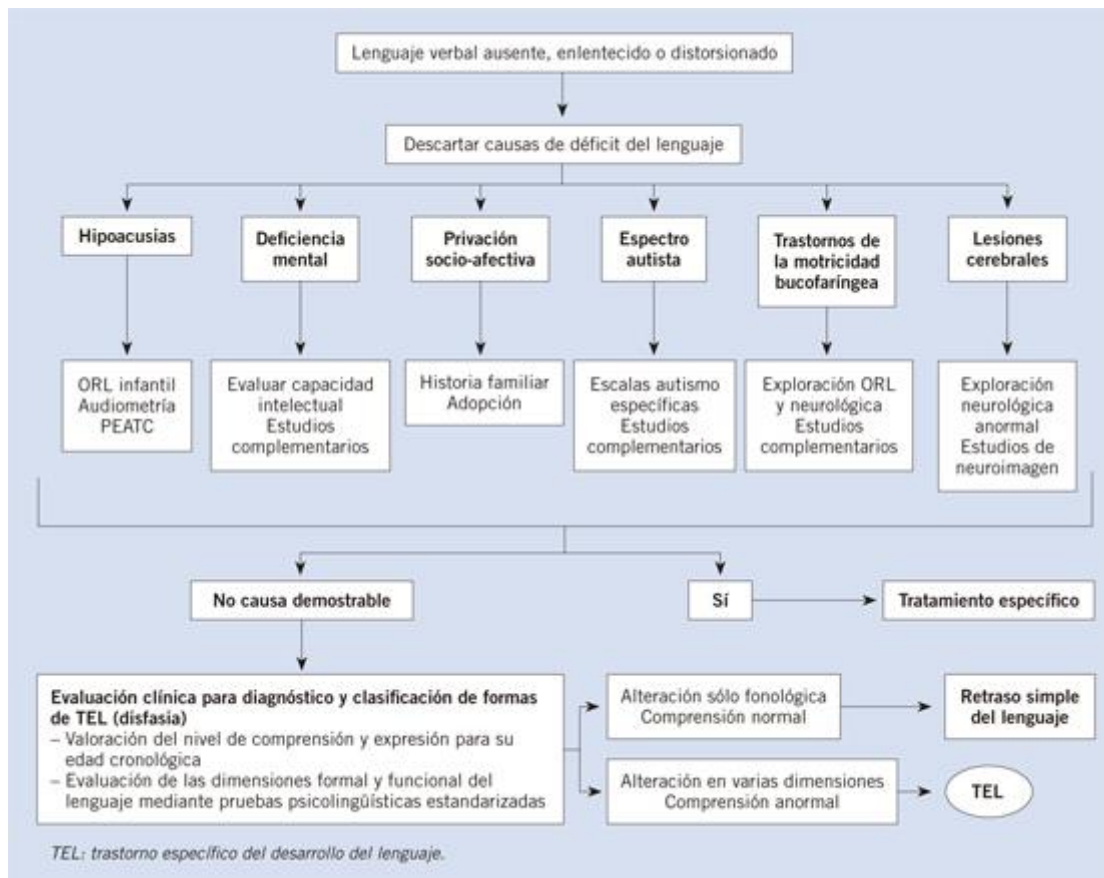


Figura 2. Diferentes causas del retraso del lenguaje

Trastorno del lenguaje

En el presente estudio decidimos solo enfocarnos a los Trastornos del lenguaje o Retraso primario del lenguaje como lo llama Narbona, ya que no tienen una causa identificable y ningún otro

manejo especial, esto no significa que no exista un Trastorno neurológico, en realidad es un Trastorno del Neurodesarrollo funcional de causa multifactorial.

Se trata de un impedimento del lenguaje en niños por otra parte normales, es altamente heredable, hasta el momento se ha ligado a 4 genes ([Fisher 2003](#)). Los niños con este trastorno pueden tener alteraciones en cualquier componente del lenguaje, predominando el vocabulario y las funciones gramaticales, particularmente la sintaxis y la morfología, y muy frecuentemente la fonología también se encuentra alterada ([Van der Lely 2005](#), [Van der Lely 2010](#)).

Para nuestro estudio tomaremos en cuenta la clasificación del **DSM-5** que incluye al trastorno de lenguaje dentro de los trastornos de la comunicación. Se encuentra agrupado entonces junto a los trastornos fonológicos, trastornos de la fluidez (tartamudeo) de inicio en la infancia, trastorno de la comunicación social (pragmático) y trastorno de la comunicación no especificado, por lo que estos últimos trastornos no serán tomados en cuenta en nuestro estudio. En dicho documento se desglosan los criterios para trastorno del lenguaje de la siguiente manera, estos criterios pueden ser aplicables a niños preescolares ([DSM 5](#)):

A. Dificultades persistentes en la adquisición y uso del lenguaje en todas sus modalidades (es decir, hablado, escrito, lenguaje de signos u otro) debido a deficiencias de la comprensión o la producción que incluye lo siguiente: 1. Vocabulario reducido (conocimiento y uso de palabras). 2. Estructura gramatical limitada (capacidad para situar las palabras y las terminaciones de palabras juntas para formar frases basándose en reglas gramaticales y morfológicas). 3. Deterioro del discurso (capacidad para usar vocabulario y conectar frases para explicar o describir un tema o una serie de sucesos o tener una conversación).

B. Las capacidades de lenguaje están notablemente y desde un punto de vista cuantificable por debajo de lo esperado para la edad, lo que produce limitaciones funcionales en la comunicación eficaz, la participación social, los logros académicos o el desempeño laboral, de forma individual o en cualquier combinación.

C. El inicio de los síntomas se produce en las primeras fases del período de desarrollo.

D. Las dificultades no se pueden atribuir a un deterioro auditivo o sensorial de otro tipo, a una disfunción motora o a otra afección médica o neurológica y no se explica mejor por discapacidad intelectual (trastorno del desarrollo intelectual) o retraso global del desarrollo.

Hay una prevalencia de dicho trastorno en un 7.4% en niños preescolares ([Bruce 1997](#)). En los Estados Unidos el 2.6% de los niños entre 3-5 años se encuentra recibiendo algún tipo de terapia por trastornos del lenguaje ([Siu 2015](#)). La terapia del habla y lenguaje continúa siendo el tratamiento de elección para los trastornos de lenguaje sin que otras medidas terapéuticas hayan demostrado su eficacia ([Law 2012](#), [Beecham 2012](#)).

Lo niños con trastorno del lenguaje en la edad preescolar presentan, al iniciar la escuela, pocas habilidades en el lenguaje oral con repercusión en el desarrollo de destrezas literarias así como dificultades emocionales, sociales y conductuales ([Wake 2012](#)).

Evaluación del Lenguaje

Existen muchas pruebas diagnósticas para evaluar las habilidades del lenguaje y clasificar las disfunciones en áreas específicas, en este caso, nosotros utilizamos el Inventario de Desarrollo Battelle 2 (IDB2) y la Batería de lenguaje Woodcock Muñoz en español (WM). La IDB 2 en su dominio de comunicación ha demostrado una sensibilidad de 0.78 y una especificidad de 0.75 para detectar retraso del habla y lenguaje ([Battelle 2005](#)).

Inventario de Desarrollo Battelle 2

El Inventario de Desarrollo Battelle 2, de Newborg, Stock y Wnek; adaptación española de De la Cruz y González. Se trata de una batería para evaluar las habilidades fundamentales del desarrollo en niños comprendidos entre el nacimiento y los ocho años, su aplicación es individual y está tipificada. Esta prueba, elaborada por un grupo de profesionales de diversos campos, se desarrolló inicialmente en el año 1984, aunque la adaptación española es del año 1996. Uno de los propósitos fundamentales con el que se creó la prueba fue el de poder proporcionar información sobre los puntos fuertes y débiles en diversas áreas del desarrollo del niño, para facilitar la elaboración de programas de intervención individualizados. Se utiliza en el ámbito clínico, en la evaluación en edades tempranas y en el área de la educación especial.

Es un inventario bastante completo en cuanto a los procedimientos para la obtención de datos, ya que además de utilizar la observación, usa el examen estructurado y también recoge información de personas relevantes en la vida del niño. Su formato de aplicación y puntuación poseen mayor objetividad y rigor que los utilizados en la mayoría de los inventarios de desarrollo. Los ítems se presentan en un formato normalizado que especifica la conducta que se va a evaluar, los materiales necesarios, los procedimientos de administración y los criterios para puntuar la respuesta.

Está compuesto por 341 ítems divididos en las siguientes áreas:

- Personal/Social.
- Adaptativa.
- Motora (Motricidad Gruesa y Motricidad Fina).
- Comunicación (Receptiva y Expresiva).
- Cognitiva.

Dentro de cada una de las cinco áreas, los ítems se agrupan en subáreas (o áreas de habilidades específicas). De los resultados se pueden obtener Edades Equivalentes de Desarrollo en cada área, y Cocientes de Desarrollo (Tabla 2). En el caso de este estudio se evaluará el Dominio de Comunicación. Los dominios son independientes por lo que nos permite analizar y comparar solo el dominio de Comunicación ([Rizzoli 2015](#)).

Tabla 2 Descripción de los parámetros y rangos de valores de referencia para las categorías diagnósticas por tipo de resultado en la prueba IDB-2

Variable del IDB-2	Parámetros				Rango de valores para la categoría diagnóstica del desarrollo*						
	Media	DE	Min	Max	Retraso significativo	Retraso	Normal bajo	Normal	Normal alto	Avanzado	Acelerado
CTD	100	15	45	155	45-69	70-79	80-89	90-109	110-119	120-129	130-155
CDD	100	15	55	145	55-69	70-79	80-89	90-109	110-119	120-129	130-145
PES	10	3	1	19	1-3	4-5	6-7	8-12	13-14	15-16	17-19

IDB-2: Inventario del Desarrollo de Battelle, 2ª. Edición; DE: desviación estándar; Min: mínimo; Max: máximo; CTD: cociente total de desarrollo; CDD: cociente de desarrollo de dominio; PES: puntaje escalar de subdominio.

Batería de lenguaje Woodcok Muñoz en Español

La Batería de Proficiencia en el Idioma de Richard Woodcok presenta dos versiones: una en inglés y la otra en español. Esta última fue desarrollada bajo la dirección del mismo autor, por un equipo de profesionales y estandarizada en una muestra representativa de 802 sujetos provenientes de países de habla hispana: Costa Rica, México, Puerto Rico, Perú y España. Ambas versiones se utilizan en USA para evaluar a estudiantes de habla inglesa así como aquellos que hablan español y el inglés como segunda lengua. Las dos versiones presentan normas percentilares, por edad y grado escolar.

La Batería Woodcok de Proficiencia en el idioma, Versión en español comprende 8 subtests agrupados en tres categorías de dominio del lenguaje: lenguaje oral, lectura y lenguaje escrito.

La Batería de lenguaje Woodcok Muñoz en Español es una prueba validada en múltiples países incluyendo a México y sirve para determinar el dominio del lenguaje, por lo que a través de los resultados de ésta nos podemos dar cuenta de cuál es el componente del lenguaje débil en el niño.

Se divide en:

1. Subtest A: Vocabulario sobre dibujos.- Es primariamente una medida del lenguaje expresivo, constituyendo la tarea más simple de la serie del lenguaje oral. Requiere que el sujeto identifique, por su nombre, dibujos de objetos y acciones. Comprende 33 ítems.
2. Subtest B: Antónimos-Sinónimos.- Este subtest mide el conocimiento del significado de las palabras vinculado a la conceptualización verbal. La tarea requiere lenguaje receptivo y expresivo. La parte A (antónimos) requiere que el sujeto formule una palabra, con significado opuesto al de la palabra presentada en el test. La parte de sinónimos requiere que el sujeto formule una palabra cuyo significado sea aproximadamente el mismo que la palabra presentada. El subtest de antónimos contiene 32 ítems y la parte de sinónimos contiene 25 ítems.
3. Subtest C: Analogías.- Evalúa el razonamiento analógico mediante un argumento inductivo. Es en gran parte una tarea de lenguaje receptivo pero también lo es de lenguaje expresivo. Requiere que el sujeto complete frases con palabras que indiquen analogías apropiadas. Contiene 37 ítems.

4. Subtest D: identificación de letras y palabras.- Este subtest requiere que el sujeto lea las letras y palabras aisladas que aparecen en el texto del test. Comprende 50 ítems, de los cuales los cuatro primeros son de letras y los 46 restantes, de palabras.

5. Sub test E: Análisis de palabras.- Mide la habilidad del sujeto para aplicar destrezas de análisis fonético y estructural, para pronunciar palabras que pueden no ser familiares. Requiere que el sujeto lea palabras sin sentido. Consta de 20 ítems.

6. Subtest F: Comprensión de textos.- Mide la habilidad del sujeto para analizar un pasaje corto e identificar una palabra clave omitida en el texto. La tarea es un procedimiento por el cual el sujeto tiene que determinar una palabra que sea apropiada en el texto del pasaje. Esta tarea da un cuadro de variedad de habilidades de comprensión y vocabulario del sujeto. Consta de 28 ítems y la mayoría está basada en pasajes reales tomada de una variedad de materiales impresos.

7. Subtest G: Dictado.- Mide habilidades ortográficas, puntuación y empleo de mayúsculas, deletreo, concordancia en el uso del tiempo, los verbos y el plural de las palabras. Comprende 42 ítems.

8. Subtest H: Comprobación.- Requiere que el sujeto identifique errores en pasajes escritos e identifique cómo debe corregir cada error. Los errores incluyen: puntuación incorrecta, mal empleo de letras mayúsculas, forma inapropiada de una palabra y falta de ortografía. Comprende 42 ítems.

Manejo de los trastornos de lenguaje

La evaluación de las capacidades funcionales es importantes para determinar los objetivos de tratamiento, consejería y monitorizar el progreso, ya que cada terapia se debe adecuar a los problemas del paciente. Para los niños con retraso en el lenguaje, la terapia de lenguaje es efectiva para mejorar habilidades específicas y la comunicación, y sigue siendo el tratamiento de elección. En el trastorno del lenguaje, el objetivo es expandir el vocabulario del niño y establecer situaciones en las que las nuevas habilidades puedan ser practicadas ([Rapin 1996](#)).

Terapia de lenguaje

Existen varios tipos de terapia de lenguaje y siempre se individualizarán según las necesidades del paciente, es por eso que es importante una adecuada evaluación previa al inicio de la terapia.

Se han realizado varios estudios para evaluar la eficacia de las terapias de lenguaje y otras intervenciones. En 1998 Almost y Rosenbaum examinaron la eficacia de las clínicas de lenguaje comunitarias y encontraron que preescolares con un habla inteligible mostraron mejoría en medidas de identificación de objetos, articulación de palabras y uso de consonantes comparados con preescolares que no recibieron dicho tratamiento. Los preescolares que recibieron la terapia de lenguaje mostraron mejoría en las habilidades de comunicación, atención, juego, socialización, autoestima y conducta ([Almost 1998](#)). También se ha encontrado mejoría en socialización e independencia ([Thomas 2009](#)).

En un ensayo clínico en niños menores de 3 años y medio que acudieron por primera vez a valoración de lenguaje en 16 clínicas comunitarias (159 niños), quienes fueron valorados con la escala de lenguaje en preescolares, Análisis fonológico adaptado de Pagel y la Escala de desarrollo del lenguaje de Bristol. Se designaron 2 grupos, uno que recibió terapia de lenguaje (71 niños) y el otro que no la recibió (88 niños). Fueron reevaluados a los 6 y 12 meses, encontrando una mejoría en el grupo de terapia de lenguaje, siendo estadísticamente significativa solo uno de los resultados primarios, la comprensión auditiva (con una Diferencia de medias de 4.1 (0.5-7.6) con una p de 0.025) el resto de los resultados no presentaron significancia estadística pero si tendencia a la mejoría en el grupo de terapia de lenguaje. Este estudio muestra poca eficacia de la terapia de lenguaje en lactantes mayores (Glogowska 2000).

Resultados encontrados:

	DM u OR (IC 95%)	Valor de p
Comprensión auditiva*	4.1 (0.5 a 7.6)	0.025
Lenguaje expresivo*	1.4 (-2.1 a 4.8)	0.44
Índice de error fonológico*	-4.4 (-12.0 a 3.3)	0.26
Escala de desarrollo del lenguaje Bristol**	0.1 (-0.4 a 0.6)	0.73
Mejoría a los 12 meses***	1.3 (0.67 a 2.4)	0.46

*Diferencia de medias medido por análisis de covarianza con ajuste para la evaluación basal de la variable de resultado, con la diferencia del grupo de terapia menos el grupo de observación.

** Diferencia de medias obtenida con análisis de covarianza a los 12 meses.

*** OR obtenido por regresión logística.

En un meta análisis con 33 estudios que evaluaron la eficacia de la terapia de lenguaje, con un total de 3872 participantes, la mayoría enfocándose a menores de 7 años. Resultados positivos fueron identificados en diversas áreas, notablemente en el vocabulario expresivo (tamaño del efecto 0.7, IC 95% 0.05 a 1.25, p=0.04), en la sintaxis (tamaño del efecto 0.6, IC 95% 0.15 a 1.95, p=0.01) y en el desarrollo fonológico general (tamaño del efecto 0.4, IC 95% 0.13 a 0.72, p=0.005). La mayoría de los estudios fueron pequeños (n <20 por brazo) con seguimiento limitado, varios de estos estudios no fueron llevados con un adecuado protocolo y el detalle de las intervenciones generalmente no estaba descrito. Por lo cual concluyeron que los resultados se deben tomar con reserva, a pesar de que se vieron mejorías en las áreas antes descritas, ninguno de los estudios mostró mejoría en el lenguaje receptivo, siendo todavía un área de oportunidad a desarrollar nuevas estrategias de tratamiento (Law 2012b).

En lo que respecta a estudios en preescolares se reporta un estudio que evaluó la eficacia de una intervención designada a mejorar el lenguaje oral y las habilidades literarias en niños (3ª 5 años) con un pobre desarrollo del lenguaje (180 niños). Se aleatorizaron en 2 grupos, uno que recibió la intervención (n: 90) y un grupo control (n: 90) El programa de intervención se enfocó en mejorar vocabulario, habilidades para escuchar y narrativas y conocimiento de fonética y fonemas, con una duración de 30 semanas. Para las mediciones se utilizó la prueba de vocabulario expresivo CELF Preschool II y otras pruebas estandarizadas, se realizaron 3 mediciones, una basal, a las 30 semanas y a los 6 meses. Encontrando una mejoría a las 30 semanas y a los 6 meses, hubo efectos significativos de la intervención en el lenguaje (prueba a las 30 semanas d=0.80, z=6.57, p<0.001; prueba a los 6 meses d=0.83, z=2.41, p<0.001) en narración (prueba 30 semanas d=0.39, z=2.97,

$p=0.003$; prueba 6 meses $d=0.30$, $z=2.04$, $p=0.041$) y en fonemas (prueba 30 semanas $d=0.49$, $z=2.16$, $p=0.031$; prueba 6 meses $d=0.49$, $z=2.58$, $p=0.01$). Este estudio es uno de los primeros en estudiar la intervención del lenguaje en niños preescolares (Fricke 2013).

En un estudio de cohorte en niños preescolares, de 3 y 4 años de edad ($n=91$), con diagnóstico de TDAH, sin tratamiento farmacológico, a los cuales les dieron seguimiento durante 2 años. Evaluaron, entre otros, los cambios en las funciones motoras y del lenguaje en relación a la cantidad (en horas) de intervenciones referidas. Para evaluar el lenguaje utilizaron los subtests de procesamiento fonológico y comprensión de instrucciones y a los niños con retraso en el lenguaje se les aplicó terapia de lenguaje. El análisis de covarianza MANOVA de 3 vías no encontró efecto de la Intervención que fuera significativo ($F(2,80)=1.50$, $p=0.39$), en contraste, el procesamiento fonológico mejoró a través del tiempo ($p < 0.05$), mientras que la Comprensión de Instrucciones disminuyó significativamente a través del tiempo ($p < 0.05$). Concluyendo en la valoración del lenguaje que no se encontraron mejorías con la terapia de lenguaje sobre las funciones del lenguaje (Mlodnicka 2016).

Todos estos estudios muestran cierta mejoría de los niños con retraso en el lenguaje a través de diferentes intervenciones, muchos de ellos con solo una mejoría estadística leve. También hay que considerar que el tiempo involucrado y el costo de estos tipos de intervenciones pueden ser una limitante en el buen apego al tratamiento y por lo tanto en los beneficios que se pudieran obtener.

Tratamiento farmacológico en trastornos del lenguaje

Existen pocos estudios que valoren la eficacia de la intervención farmacológica en pacientes con alguna alteración del lenguaje.

En adultos se han realizado múltiples revisiones en el tratamiento de las afasias adquiridas, no existiendo ninguno que haya demostrado ser lo suficientemente efectivo para ser agregado a los tratamientos estándares. Encontraron que en pacientes adultos con afasias secundarias a eventos vasculares hay una eficacia limitada en el uso de piracetam y anfetaminas, al mejorar la plasticidad cerebral, resultando en una mejor recuperación funcional (de Boissezon 2007). Otros medicamentos que han sido sugeridos son el donepezil y bromocriptina, aún en fase de investigación (De Freitas 2012).

En cuanto a la población pediátrica existen pocos estudios que evalúen el tratamiento farmacológico, algunos de los cuales se describen en el siguiente apartado. Se ha demostrado que los pacientes preescolares que cumplen los criterios del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), presentan más alta prevalencia de trastornos de lenguaje, observándose como comorbilidad en un 22% de ellos (Byrne 1998, Greenhill 2008). Sin embargo por no considerarse un síntoma pivote de la enfermedad, la mayoría de estudios no reportan si existe o no mejoría de dicho trastorno tras la administración del tratamiento farmacológico.

ATOMOXETINA

La atomoxetina es un importante inhibidor del transportador presináptico de norepinefrina, con una afinidad mínima por otros receptores noradrenérgicos y receptores o transportadores de otros neurotransmisores. Está indicado para el tratamiento farmacológico del TDAH (Witcher 2003).

En niños presenta una farmacocinética similar a la observado en adultos, con una concentración máxima en el plasma de 1-2 horas luego de una sola dosis y una vida media promedio de 3.12 a 3.28 horas, aunque se ha visto que su efecto farmacológico clínico es mucho más prolongado, alrededor de 24 horas (Witcher 2003). Es absorbido de forma adecuada tras su administración oral y es metabolizado para su eliminación en la orina por el CYP2D6 (Sauer 2005).

Debido a su mecanismo de acción no tiene ningún riesgo de abuso como el asociado a las drogas psicoestimulantes. Las dosis eficaces para el manejo del TDAH se consideran cercanas a 1.8mg/kg/día (Sauer 2005).

Los efectos adversos más comunes incluyen cefalea, dolor abdominal, disminución del apetito, vómito, somnolencia, náusea e irritabilidad. La mayoría de efectos adversos son leves, existiendo una incidencia muy baja de efectos adversos serios. Pocos pacientes dejan el medicamento debido a estos efectos. El retiro del medicamento es tolerado adecuadamente, con una baja incidencia de efectos adversos surgidos por su discontinuación. El medicamento aparenta ser mejor tolerado entre aquellos metabolizadores extensivos del CYP2D6 (Garnock-Jones 2010).

En un estudio realizado en 2009, se reportaron efectos adversos en un 5% de pacientes de 6 a 12 años tratados con atomoxetina, siendo los más comunes: dolor abdominal, disminución del apetito, vómito, somnolencia, náusea y malestar estomacal; se observaron menos efectos adversos al ser administrado por las noches (Block 2009). La Atomoxetina puede considerarse un medicamento seguro en niños menores de 5 años (Monte 2013, Schwartz 2014). En niños entre 5 a 6 también se ha observado que la atomoxetina muestra un adecuado perfil de seguridad, considerando solo efectos adversos leves a moderados y de baja frecuencia (Kratochvil 2011).

En un estudio de niños de 3 a 5 años de edad con diagnóstico de TDAH (n=24), se dio tratamiento con Atomoxetina, se evaluó la seguridad del medicamento con exámenes físicos y Electrocardiograma al inicio y final del tratamiento, así como peso, talla, presión arterial y frecuencia cardíaca en cada visita más la evaluación de la Escala de Efectos Secundarios (completada por los padres). En la escala de efectos secundarios completada por padres, se encontró tristeza, pérdida de apetito y problemas para dormir. Los efectos secundarios más reportados por los padres fueron los gastrointestinales. Solo un niño discontinuó el tratamiento debido a efectos secundarios (dolor precordial y problemas para dormir) (Ghuman 2009).

En una revisión sistemática y meta análisis del 2017 con participantes menores de 18 años, con diagnóstico de TDAH y tratamiento con Metilfenidato, Anfetaminas o Atomoxetina, se evaluaron efectos adversos cardiovasculares, en cuanto al uso de Atomoxetina se obtuvieron los siguientes resultados: Presión arterial diastólica (SMD 0.22, IC 95% 0.10-0.34, p<0.01) encontrando una pequeña pero significativa diferencia. Presión arterial diastólica (SMD 0.16, IC 95% 0.04-0.27, p=0.01) encontrando una pequeña pero significativa diferencia. Frecuencia cardíaca (SMD 0.43, IC 95% 0.26-0.60, p<0.01) encontrando una pequeña pero significativa diferencia. Los autores

concluyeron que la evidencia es consistente con evidencia previa en cuanto a los cambios pequeños en parámetros cardiovasculares del tratamiento para TDAH (incluyendo Atomoxetina) (Hennisen 2017).

Atomoxetina y Trastornos del lenguaje

La atomoxetina es un inhibidor selectivo de la recaptura presináptica de norepinefrina en la corteza prefrontal, fue el primer fármaco no estimulante aprobado para su uso en el TDAH (Garnock-Jones 2009). Por medio de espectroscopia infrarroja cercana, se ha demostrado que aumenta a largo plazo la actividad hemodinámica del prefrontal (Araki 2015). De igual manera estudios de resonancia magnética funcional han observado un aumento en la activación del giro frontal inferior derecho y la corteza prefrontal dorsolateral (Cubillo 2014, Chamberlain 2008, Marquand 2011). Dado que en el lenguaje también se encuentran involucradas dichas áreas de la corteza prefrontal, es posible que la Atomoxetina tenga efecto sobre éste.

En el sistema nervioso central, las neuronas noradrenérgicas se encuentran muy concentradas en el locus coeruleus donde se expanden a través de proyecciones a varias áreas del cerebro. El receptor de la noradrenalina también se encuentra en grandes concentraciones en el locus coeruleus así como la corteza del hipocampo, amígdala y lóbulo frontal. Se sabe que la atomoxetina incrementa la noradrenalina, así como un aumento secundario en la dopamina del lóbulo frontal. En el estudio presente se demostró con SPECT, después de la intervención un aumento en el flujo sanguíneo, se hipotetiza que es debido al incremento de norepinefrina (Naoki 2015).

Existen pocos estudios que hayan evaluado los efectos de la atomoxetina sobre el lenguaje. En adultos un estudio piloto realizado en pacientes con afasia secundaria a infarto cerebral, a quienes se les administró atomoxetina y se les dio terapia de lenguaje durante 4 semanas, mostró una mejoría en la función del lenguaje por medio de la prueba Token y WAB en japonés, con un incremento mayor de 5 puntos en dichas pruebas, así mismo por medio de SPECT observaron un aumento del flujo cerebral en el lóbulo frontal, lo cual los autores mencionan pudiera ser por un aumento de noradrenalina en este lóbulo y por lo tanto mejorar a plasticidad cerebral (Yamada 2016).

La atomoxetina también ha sido utilizada en niños con diferentes alteraciones del lenguaje. Por un lado se realizó un estudio con pacientes con dislexia y TDAH, encontrando en el grupo de solo dislexia mejoría en la lectura, tanto en su decodificando como en la lectura del vocabulario. Además en pacientes con TDAH más dislexia se mostró una mejoría para la dislexia independientemente de los síntomas pivotes del TDAH (Reilly 2015).

Por otro lado en Japón, Inoko, et. al., reportaron una paciente escolar con trastorno de lenguaje semántico/pragmático que mostró una notable mejoría tras la administración de atomoxetina, considerándose que se debió al efecto farmacológico sobre las funciones ejecutivas, específicamente en la organización de la información.

Como hemos visto, la atomoxetina tiene acción en áreas de la corteza prefrontal, donde se ha observado que para una adecuada función del lenguaje se lleve a cabo, estas áreas tienen que tener un adecuado funcionamiento. En los dos estudios previos se muestra como la atomoxetina

podría funcionar en pacientes con algún problema del lenguaje por lo que nosotros pretendemos demostrar que la atomoxetina tiene efectos positivos en los niños con Trastorno del lenguaje.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El aprender a hablar es uno de los eventos más importantes de la vida. El lenguaje, usualmente adquirido sin esfuerzo, establece el camino que los niños seguirán durante el aprendizaje y la forma que realizarán su interacción con otros y establecerán relaciones. La comunicación pobre tiene implicaciones importantes para el empleo, la salud, alfabetismo, crianza de la siguiente generación e inequidad social. Existe por lo tanto una gran preocupación que los problemas de lenguaje se encuentren entre los trastornos más comunes del desarrollo.

Los desórdenes del habla y del lenguaje en niños deben ser conceptualizados como un trastorno crónico que requiere cuidados especializados y de esa manera diseñar el plan de intervención. Las intervenciones educacionales tempranas han demostrado ser críticas y de vital importancia, pero no se encuentran completamente disponibles en la población general.

En el año 2012, Beecham, et al., concluyó que no existen suficientes datos que permitan estimar la estrategia más adecuada para realizar intervenciones costo/efectivas en la prevención y manejo de estos trastornos. Sin embargo, la observación de que un 42% de los pacientes que presentan algún trastorno de la comunicación tienen más posibilidades de permanecer sin empleo justifica la búsqueda de estrategias tempranas de intervención.

La terapia de lenguaje ha demostrado cierta eficacia en mejorar habilidades específicas y de la comunicación. Sin embargo esta no es fácilmente accesible y requiere una alta carga económica y de tiempo por parte de los padres.

Al momento no existen terapias farmacológicas para este tipo de trastornos, siendo el único manejo la terapia de lenguaje. Existe evidencia que demuestra que la atomoxetina puede mejorar las habilidades de lectura en niños con dislexia así como las habilidades del lenguaje en niños con trastorno pragmático de la comunicación. No existen estudios que hayan buscado una solución farmacológica para el tratamiento del trastorno específico del lenguaje en niños preescolares.

El presente estudio pretende evaluar el uso de atomoxetina como adyuvante para el manejo de trastorno del lenguaje en niños entre 3 a 5 años. Y con los resultados obtenidos incluso poder llegar a ser una alternativa para el manejo de estos niños.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la eficacia y seguridad de la atomoxetina como coadyuvante en la terapia de lenguaje, sobre el desarrollo del lenguaje, en preescolares con trastorno del lenguaje, comparado con un grupo control que recibirá terapia del lenguaje más placebo?

JUSTIFICACIÓN

Las terapias de lenguaje siguen siendo el tratamiento de elección en estos pacientes, y han demostrado cierta eficacia en mejorar habilidades específicas y de la comunicación. El conocer si la atomoxetina más la terapia de lenguaje es más eficaz que la terapia de lenguaje sola en incrementar las habilidades del lenguaje, nos permitirá obtener una nueva herramienta terapéutica para mejorar el desarrollo del lenguaje y evitar secuelas neurocognitivas ya comentadas previamente, y mejorar la adaptación social, así como disminuir el riesgo de padecer enfermedades psiquiátricas en estos pacientes.

Debido a que no existen estudios previos sobre la eficacia de la atomoxetina en este tipo de trastornos, el presente estudio realizó un estudio piloto que nos ayudará a determinar si existe alguna tendencia a la mejoría con este medicamento, así como evaluar si los instrumentos de medición y el tiempo de tratamiento son los adecuados para observar un cambio y de esta manera dar determinar si vale la pena realizar o no un ensayo clínico controlado aleatorizado.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la eficacia y seguridad de la atomoxetina como adyuvante de la terapia de lenguaje, sobre el desarrollo del lenguaje en preescolares con trastorno del lenguaje, comparado con un grupo control que recibirá placebo más terapia de lenguaje.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Evaluar la eficacia de la atomoxetina más terapia de lenguaje durante 6 meses, sobre el desarrollo del lenguaje en preescolares con trastorno del lenguaje, medido con las prueba de lenguaje Woodcok Muñoz, comparado con un grupo control que recibirá placebo más terapia de lenguaje.
- Evaluar la eficacia de la atomoxetina más terapia de lenguaje durante 6 meses, sobre el desarrollo del lenguaje en preescolares con trastorno del lenguaje, medido con el dominio de Comunicación del Inventario de Desarrollo Battelle 2, comparado con un grupo control que recibirá placebo más terapia de lenguaje.
- Evaluar la seguridad del uso de Atomoxetina, en preescolares con diagnóstico de Trastorno de lenguaje comparada con un grupo de niños que recibirán terapia de lenguaje más placebo

HIPÓTESIS

(Se realizó una búsqueda exhaustiva en la literatura médica para darle una magnitud y dirección a la hipótesis, sin encontrar citas bibliográficas que las mencionen, por lo que la hipótesis fue construida en base a la experiencia de la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo del Hospital Infantil de México Federico Gómez, esta experiencia es un estimado ya que no contamos por el momento con bases de datos para analizarla)

Los preescolares con trastorno del lenguaje, que reciban 10mg de atomoxetina más terapia de lenguaje, presentarán una diferencia ≥ 10 puntos en el dominio de comunicación del Inventario de Desarrollo Battelle 2, posterior a 6 meses de tratamiento, comparado con un grupo control que recibirá terapia de lenguaje más placebo.

Los preescolares con trastorno del lenguaje, que reciban 10mg de atomoxetina más terapia de lenguaje, presentarán una diferencia de ≥ 1 , en la Batería de lenguaje Woodcock Muñoz, posterior a 6 meses de tratamiento, comparado con un grupo control que recibirá placebo más terapia de lenguaje.

Los niños del grupo de tratamiento con atomoxetina presentarán una diferencia no mayor al 5% de efectos adversos leves- moderados con respecto al grupo control con placebo.

Los niños del grupo de tratamiento con atomoxetina no presentarán diferencias de efectos adversos severos/serios con respecto al grupo control con placebo.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO

Ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego, paralelo.

POBLACION DE ESTUDIO

Pacientes preescolares de 3 a 5 años de edad que acudan a la UIND de primera vez referidos por probable retraso en el lenguaje, en el período comprendido entre septiembre 2017 a marzo 2018, que se confirme el diagnóstico de Trastorno del Lenguaje, sin tratamiento previo.

TIPO DE MUESTRA

Por conveniencia, se enrolaron los pacientes que llegaron a la consulta de la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo (UIND) con sospecha de trastorno del lenguaje, a los cuales se les realizaron las diferentes pruebas para confirmar el diagnóstico, hasta completar el número de muestra.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes de 3 a 5 años de edad.
- Qué cumplan con los criterios A, B, C y D de Trastorno del lenguaje por el DSM V.
- Con Cociente en el Dominio de Comunicación ≤ 79 en el Inventario de Desarrollo Battelle 2. Se incluirán pacientes tanto con retraso en la comunicación receptiva como la expresiva.
- Con CALP ≤ 3 puntos en la evaluación de AMPLIA HABILIDAD EN ESPAÑOL TOTAL de la batería de Woodcok Muñoz.
- Procedentes del área conurbada.
- Que acudan a guardería o kínder.
- Aceptar participar en el estudio, mediante carta de consentimiento informada firmada por el padre o tutor.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Prematurez < 36 SDG de acuerdo a la Historia Clínica.
- Antecedente de asfixia perinatal por Historia Clínica.
- Antecedente de infecciones del SNC por Historia Clínica.
- Antecedentes de Traumatismo craneoencefálico moderado o grave por Historia clínica.
- Pacientes con enfermedades crónicas (enfermedades pulmonares, neurológicas, cardiopatías, endocrinopatías, síndromes somatodismórficos) ya conocidas.
- Pacientes con otros Trastornos del Neurodesarrollo (Autismo, Deficiencia Intelectual u otro Trastorno de la Comunicación), ya conocidos o descartados al momento de la evaluación.
- Uso de psicofármacos o psicoterapias al momento o hasta 6 meses previos a la intervención.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Uso de cualquier otro psicofármaco o terapia de lenguaje durante el estudio.
- Si desarrollan durante el transcurso del estudio: Infección del SNC, Traumatismo craneoencefálico moderado o grave, enfermedades crónicas (enfermedades pulmonares, neurológicas, cardiopatías, endocrinopatías).

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se incluyeron 10 pacientes preescolares de 3 a 5 años de edad, de ambos sexos, que acudieron a la UIND del Hospital Infantil de México con diagnóstico de Trastorno del Lenguaje con base a los criterios clínicos del DSM 5 y que cumplieron con los criterios de selección.

A todos los participantes se les explicaron las características del estudio y se les solicitó por escrito el consentimiento informado al padre o tutor. A todos los pacientes se les realizaron las pruebas de lenguaje Woodcok Muñoz y el Inventario de Desarrollo Battelle 2 en la UIND, así como una historia clínica completa, antropometría, exploración física y neurológica.

Después de firmar el consentimiento informado, los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos por medio de una aleatorización simple con el programa en línea

<http://www.randomization.com/>. Una persona fue asignada para tener la lista con la relación de los números con el tipo de tratamiento que recibió cada paciente, dicha persona fue la encargada de entregar el frasco de medicamento/placebo a los sujetos, los cuales se encontraron etiquetados solo con el número correspondiente a cada paciente de tal manera que todos los pacientes estuvieran cegados a la maniobra al igual que los investigadores encargados de las mediciones. Dicha lista solo fue dada a conocer posterior al término del seguimiento y evaluación del último paciente.

Todos los sujetos fueron intervenidos con terapia de lenguaje, durante 6 meses, por un mismo terapeuta tanto al grupo de atomoxetina como de placebo, el terapeuta se mantuvo cegado a la maniobra.

Visita 1 (Enrolamiento)

- El paciente con sospecha de retraso del lenguaje fue captado por la UIND del HIMFG. Una vez que se corroboren los criterios de inclusión y exclusión se le comentó sobre el estudio, los objetivos y los beneficios posibles.
- Firma de consentimiento informado por parte de los padres (Anexo 1).
- Se realizó historia clínica completa pediátrica y neurológica por un neurólogo pediatra, cegado a la maniobra, para todos los pacientes.
- Se midieron peso, talla, FR y TAS.
- Se realizaron las pruebas de Battelle-2 y Woodcok Muñoz por un solo investigador (cegado) para todos los niños.

Visita 2 (Aleatorización)

- Se realizó una aleatorización simple para dividir a los sujetos en dos grupos. A todos los pacientes se les inició terapia de lenguaje. A un grupo se le administró 10mg de atomoxetina solución oral por la noche y al otro grupo se le administró placebo solución oral. La entrega del frasco con medicamento/placebo se realizó por un solo sujeto cegado a la maniobra, quien fue el único en conocer el medicamento que cada paciente tomó.

Visita 3 (Primer mes de tratamiento)

- Historia clínica y exploración pediátrica y neurológica completa. El investigador evaluador se mantuvo cegado a la maniobra.
- Se midieron peso, talla, FR y TAS.
- Se recolectaron los datos del Cuestionario de Reacciones Adversas (Anexo2).
- Supervisión del cumplimiento al tratamiento con el Calendario de Tratamiento (Anexo 3).

Visita 4 (Segundo mes de tratamiento)

- Historia clínica y exploración pediátrica y neurológica completa.
- Se midieron peso, talla, FR y TAS.
- Se recolectaron los datos del Cuestionario de Reacciones Adversas.
- Supervisión del cumplimiento al tratamiento.

Visita 5 (Tercer mes de tratamiento)

- Historia clínica y exploración pediátrica y neurológica completa.
- Se midieron peso, talla, FR y TAS.
- Se recolectaron los datos del Cuestionario de Reacciones Adversas.
- Supervisión del cumplimiento al tratamiento.

Visita 6 (Cuarto mes de tratamiento)

- Historia clínica, exploración pediátrica y neurológica completa.
- Se midieron peso, talla, FR y TAS.
- Se recolectaron los datos del Cuestionario de Reacciones Adversas.
- Supervisión del cumplimiento al tratamiento.

Visita 7 (Quinto mes de tratamiento)

- Historia clínica, exploración pediátrica y neurológica completa.
- Se midieron peso, talla, FR y TAS.
- Se recolectaron los datos del Cuestionario de Reacciones Adversas.
- Supervisión del cumplimiento al tratamiento.

Visita 8 (Sexto mes de tratamiento)

- Historia clínica y exploración pediátrica y neurológica completa.
- Se midieron peso, talla, FR y TAS.
- Se recolectaron los datos del Cuestionario de Reacciones Adversas.
- Se realizaron las pruebas de Battelle y Woodcok Muñoz.
- Supervisión del cumplimiento al tratamiento.

Visita 9 (séptimo mes, Resultados y seguridad)

- Se realizó el seguimiento un mes posterior a la visita 8, evaluando la seguridad de los sujetos, se preguntó a los padres si se presentó alguna reacción adversa respecto al uso de atomoxetina o placebo.
- Se dieron resultados de las pruebas.

DIAGRAMA GENERAL DEL ESTUDIO.

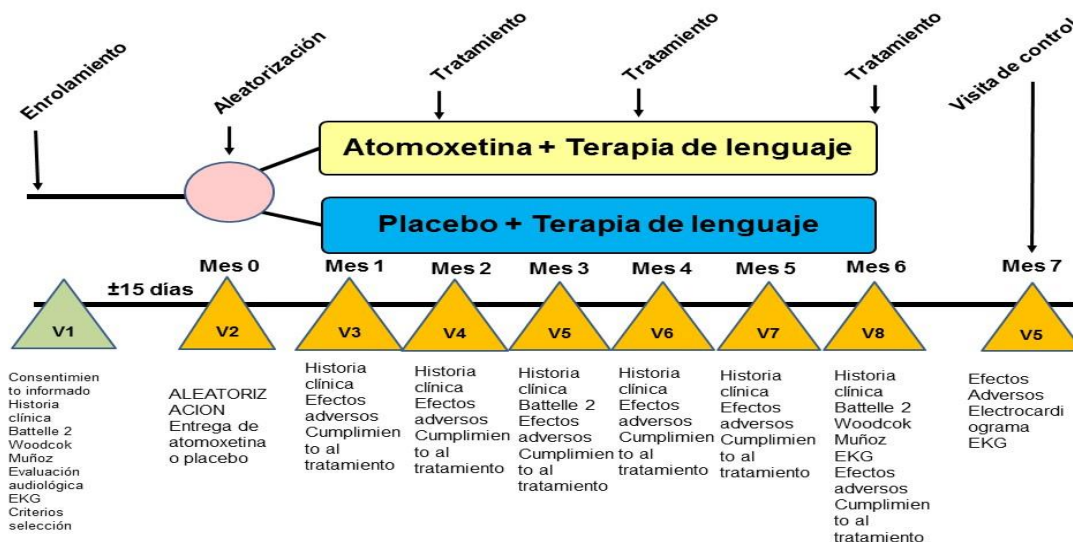


Fig. 3. Diagrama general del estudio

- Atomoxetina solución oral 10mg/d
- Población Seguridad: Todo paciente que haya sido aleatorizado
- Población ITT: Todo paciente que haya recibido al menos una dosis.

CRONOGRAMA DEL ESTUDIO

Cronograma de evaluación	Visita 1 Enrolamiento	Visita 2 Aleatorización	Visita 3 Primer mes	Visita 4 Segundo mes	Visita 5 Tercer mes	Visita 6 Cuarto mes	Visita 7 Quinto mes	Visita 8 Sexto mes	Visita 9 Resultados y Seguridad
Hoja de información	*								
Historia clínica	*		*		*			*	
Exploración pediátrica completa	*		*	*	*	*	*	*	*
Evaluación audiológica	*								
Exploración neurológica completa	*		*	*	*	*	*	*	*
Diagnóstico de Retraso en el lenguaje por DSM 5	*								
Consentimiento informado	*								
Aleatorización		*							
Aplicación de Battelle	*				*			*	
Aplicación de Woodcock Muñoz	*							*	
Entrega de atomoxetina/placebo		*	*	*	*	*	*		
Terapia de lenguaje		*	*	*	*	*	*		
Efectos adversos			*	*	*	*	*	*	*
Entrega de resultados									*

VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES

- Atomoxetina
 - Definición conceptual: Psicofármaco inhibidor del transportador presináptico de norepinefrina
 - Definición operativa: solución oral (4mg/ml) 2.5ml diarios de atomoxetina
 - Categoría: Cualitativa
 - Escala de Medición: Nominal dicotómica
 - Unidad de medición: si/no

- Placebo
 - Definición conceptual: Producto inocuo, cuya preparación por sí misma es similar en presentación, tamaño, color, textura y sabor a la presentación activa.
 - Definición operativa: Solución oral 2.5ml diarios sin sustancia activa
 - Categoría: Cualitativa nominal
 - Escala de medición: Nominal dicotómica

- Unidad de medición: Si/No

VARIABLES DEPENDIENTES O DE RESULTADO

- Puntaje final en el resultado del Dominio de Comunicación de la prueba de Battelle 2
 - Definición operativa: Puntaje final en los resultados de la prueba de Battelle 2.
 - Categoría: Cuantitativa.
 - Escala de medición: Continua.
 - Unidad de medición: Puntaje.
- Puntaje final en el resultado de la prueba Woodcok Muñoz respecto a su valor basal
 - Definición operativa: Cambio en el puntaje en los resultados de la prueba de Woodcok Muñoz respecto a su valor basal.
 - Categoría: Cuantitativa.
 - Escala de medición: Continua.
 - Unidad de medición: Puntaje.
- Efectos adversos moderados
 - Definición conceptual: Aquellos efectos adversos que interfieran con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa.
 - Definición conceptual: cefalea, dolor abdominal, disminución del apetito, vómito, náusea, irritabilidad o cualquier otro síntoma lo suficientemente importantes para interferir con las actividades habituales.
 - Categoría: Cualitativa.
 - Escala de medición: Nominal, dicotómica.
 - Unidad de medición: Si/No.
- Efectos adversos severos (serios)
 - Definición conceptual: Cualquier ocurrencia médica desafortunada que a cualquier dosis tenga como resultado: Muerte, amenaza de la vida, hospitalización o prolongación de la misma, anomalía congénita/defecto de nacimiento o invalidez/discapacidad persistente o significativa.
 - Definición conceptual: Arritmias, hipertensión o cualquier otro síntoma que tenga como resultado: Muerte, amenaza de la vida, hospitalización o prolongación de la misma o invalidez/discapacidad persistente o significativa.
 - Categoría: Cualitativa.
 - Escala de medición: Nominal dicotómica.
 - Unidad de medición: Si/No

VARIABLES DEMOGRÁFICAS

- Sexo
 - Definición operacional: características fenotípicas que diferencian al hombre de la mujer
 - Categoría: Cualitativa
 - Escala de medición: nominal dicotómica
 - Unidad de medición: Masculino/ Femenino

- Edad
 - Definición operacional: Edad al momento del inicio del estudio en años cumplidos
 - Categoría: Cuantitativa
 - Escala de Medición: Continua
 - Unidad de medición: años

Variables de confusión

- Nivel socioeconómico
 - Definición conceptual: Es una medida total económica y sociológica combinada de la preparación laboral de una persona y de la posición económica y social individual o familiar en relación a otras personas, basada en sus ingresos, educación y empleo.
 - Definición operacional: Nivel socioeconómico familiar del paciente.
 - Categoría: Cualitativa.
 - Escala de medición: Ordinal.
 - Unidad de medición: bajo, medio, alto.

- Nivel educativo
 - Definición conceptual: Grado de estudios máximo terminado.
 - Definición operativa: Grado de estudios máximo terminado de ambos padres o tutores.
 - Categoría: Cualitativa.
 - Escala de medición: Ordinal.
 - Unidad de medición: primaria incompleta/primaria completa/secundaria incompleta/secundaria completa/preparatoria incompleta/preparatoria incompleta/licenciatura incompleta/licenciatura incompleta/posgrado.

- Tipo de familia
 - Definición operativa: Composición de la familia con la que vive el paciente.
 - Categoría: Cualitativa.
 - Escala de medición: Policotómica.
 - Unidad de medición: Nuclear/Extensa/Monoparental/Otra.

Instrumentos de medición

Inventario de Desarrollo de Battelle 2.

Consta de la evaluación de 5 dominios: Adaptación, Personal-social, Comunicación, Motor y Cognitivo. Se realizó toda la evaluación, para el análisis se tomó en cuenta solo el dominio de Comunicación, cuenta con 59 ítems (aunque los demás fueron utilizados para descartar algún otro trastorno de Neurodesarrollo), que cuenta con 2 subdominios: comunicación receptiva y comunicación expresiva. La prueba evalúa los hitos que debería el niño tener para su edad cronológica, por lo que se pueden evaluar varios componentes del lenguaje como son la fonética, morfosintaxis, gramática, comprensión oral, producción oral, que son las esperadas para estas edades.

El dominio da como resultado un Cociente de Desarrollo, en una escala del 55 al 155 que se dividen de la siguiente manera:

130-155	Acelerado
120-129	Avanzado
110-119	Promedio alto
90-109	Promedio
80-89	Promedio bajo
70-79	Retraso
55-69	Retraso significativo

Se eligieron a los niños que obtuvieron puntuaciones ≤ 79 ya que fue nuestra población de estudio.

Tabla 1 Descripción de los parámetros y rangos de valores de referencia para las categorías diagnósticas por tipo de resultado en la prueba IDB-2.

Variable del IDB-2	Parámetros				Rango de valores para la categoría diagnóstica del desarrollo ¹						
	Media	DE	Min	Max	Retraso significativo	Retraso	Normal bajo	Normal	Normal alto	Avanzado	Acelerado
CTD	100	15	45	155	45-69	70-79	80-89	90-109	110-119	120-129	130-155
CDD	100	15	55	145	55-69	70-79	80-89	90-109	110-119	120-129	130-145
PES	10	3	1	19	1-3	4-5	6-7	8-12	13-14	15-16	17-19

1

IDB-2: Inventario del Desarrollo de Battelle, 2ª. edición; DE: desviación estándar; Min: mínimo; Max: máximo; CTD: cociente total de desarrollo; CDD: cociente de desarrollo de dominio; PES: puntaje escalar de subdominio. ²

Batería de lenguaje Woodcok Muñoz

La Batería Woodcok de Proficiencia en el idioma, Versión en español comprende 8 subtests agrupados en tres categorías de dominio del lenguaje: lenguaje oral, lectura y lenguaje escrito. Evalúa lo siguiente:

1. Vocabulario sobre dibujos.- Es primariamente una medida del lenguaje expresivo.
2. Antónimos-Sinónimos.- conocimiento del significado de las palabras vinculado a la conceptualización verbal.
3. Analogías.- Evalúa el razonamiento analógico mediante un argumento inductivo. Es en gran parte una tarea de lenguaje receptivo pero también lo es de lenguaje expresivo.
4. identificación de letras y palabras.- Lectura.
5. Análisis de palabras.- aplicar destrezas de análisis fonético y estructural.
6. Comprensión de textos.- Mide la habilidad del sujeto para analizar un pasaje corto e identificar una palabra clave omitida en el texto.

7. Dictado.- Mide habilidades ortográficas, puntuación y empleo de mayúsculas, deletreo, concordancia en el uso del tiempo, los verbos y el plural de las palabras.

8. Comprobación.- Requiere que el sujeto identifique errores en pasajes escritos e identifique cómo debe corregir cada error.

Se califica de la siguiente manera

	Niveles CALP
6	Muy avanzado
5	Avanzado
4.5	Fluido a Avanzado
4	Fluido
3.5	Limitado a Fluido
3	Limitado
2	Muy limitado
1	Imperceptible

Se eligieron a los niños que obtuvieron puntuaciones ≤ 3 puntos, ya que fueron los requeridos para nuestro estudio

Terapia de lenguaje.

Los dos grupos de sujeto recibieron Terapia de lenguaje integral a través del juego, siendo sesiones de 40 minutos cada una, una vez a la semana, por una terapeuta de lenguaje entrenada y capacitada, se realizaron en la Unidad de Investigación de Neurodesarrollo, en un área agradable, silenciosa y apta para la terapia. (Mayores detalles Anexo 4)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de la población para obtener las medidas de tendencia central y dispersión en variables cuantitativas (Mediana y rango mínimo-máximo) y para variables cualitativas se utilizaron números absolutos y porcentajes.

Se determinó la diferencia de medianas con la prueba de U de Mann-Whitney para muestras independientes para variables cuantitativas, para variables cualitativas se utilizó la prueba de X^2 de Pearson.

Para controlar las variables de confusión se valoró utilizar un análisis de regresión lineal multivariable, al no encontrar significancias estadísticas en la comprobación de hipótesis, se decidió solo hacer un análisis descriptivo.

Se determinó una diferencia estadísticamente significativa si el valor de $p \leq 0.05$.

El análisis estadístico se realizó por intención a tratar.

Se utilizó el software estadístico SPSS Versión 20.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El proyecto se apegó a las recomendaciones internacionales de la declaración de Helsinki 2013 de la Asociación Médica Mundial “Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos”, y el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación.

El presente estudio según el artículo 17 del Reglamento de la Ley General en Materia de Investigación se considera con un riesgo mayor que el mínimo por el motivo de utilizar métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y placebo.

De acuerdo al punto 33 de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, menciona que los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención deben ser comparados contra las mejores intervenciones probadas. No existe ninguna, hasta el momento, terapia farmacológica probada para el retraso del lenguaje siendo el tratamiento convencional la Terapia de Lenguaje.

En el presente estudio, a todos los sujetos de investigación, se les dio el tratamiento convencional para el retraso en el lenguaje, que hasta el momento es la Terapia de lenguaje, a ningún sujeto se le dejó sin manejo. En caso de que el uso de Atomoxetina muestre mejoría en el desarrollo del lenguaje, se les dará el tratamiento a los niños del grupo control al terminar el estudio.

A todos los padres o tutores de los pacientes se les dio a firmar Consentimiento Informado.

Los resultados fueron analizados de manera grupal, no caso por caso, por lo que no se publicarán los resultados individuales sino el comportamiento de los grupos y los datos obtenidos fueron manejados con claves asignadas a cada paciente para fines de análisis, cumpliendo de esta manera con la confidencialidad del paciente.

Debido a que no se conoce el efecto de la atomoxetina sobre el trastorno de lenguaje se decidió hacer un estudio piloto inicial para cumplir con los criterios éticos y tomar decisiones sobre continuar o no con el estudio. Si no se encuentran datos con tendencia a ser estadística o clínicamente significativos no se continuará el estudio. También se suspenderá el estudio en caso de que los efectos adversos graves superen a los beneficios del tratamiento en la mayoría de los sujetos.

El presente proyecto fue aprobado por los Comités de Investigación, Ética y Bioseguridad del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

RESULTADOS

Se presentan los resultados del estudio piloto inicial.

Se evaluaron en total 14 pacientes con sospecha de retraso en el desarrollo del lenguaje que acudieron a la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo del Hospital Infantil de México, dos de ellos fueron excluidos al presentar otros Trastornos del Neurodesarrollo al momento de la evaluación inicial, uno de ellos cumplió criterios para Trastorno del espectro Autista y el segundo para el Trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Otro paciente fue excluido antes de la aleatorización por cambio de domicilio a otro estado de la República y un último sujeto no se incluyó debido a que los padres no quisieron firmar la carta de consentimiento informado. En la Figura 4 se observa el diagrama de selección y asignación a la maniobra.

Finalmente se incluyeron 10 pacientes preescolares con Trastorno de lenguaje diagnosticados de acuerdo a los criterios del DSM 5, de ambos sexos, en edades comprendidas entre los 3 y 5 años. A todos ellos se les realizaron una historia clínica completa, exploración física y neurológica y somatometría por un solo investigador, así mismo se les aplicaron las pruebas de Battelle 2 y Woodcok Muñoz por un solo investigador y se verificó que cumplieran con todos los criterios de selección.

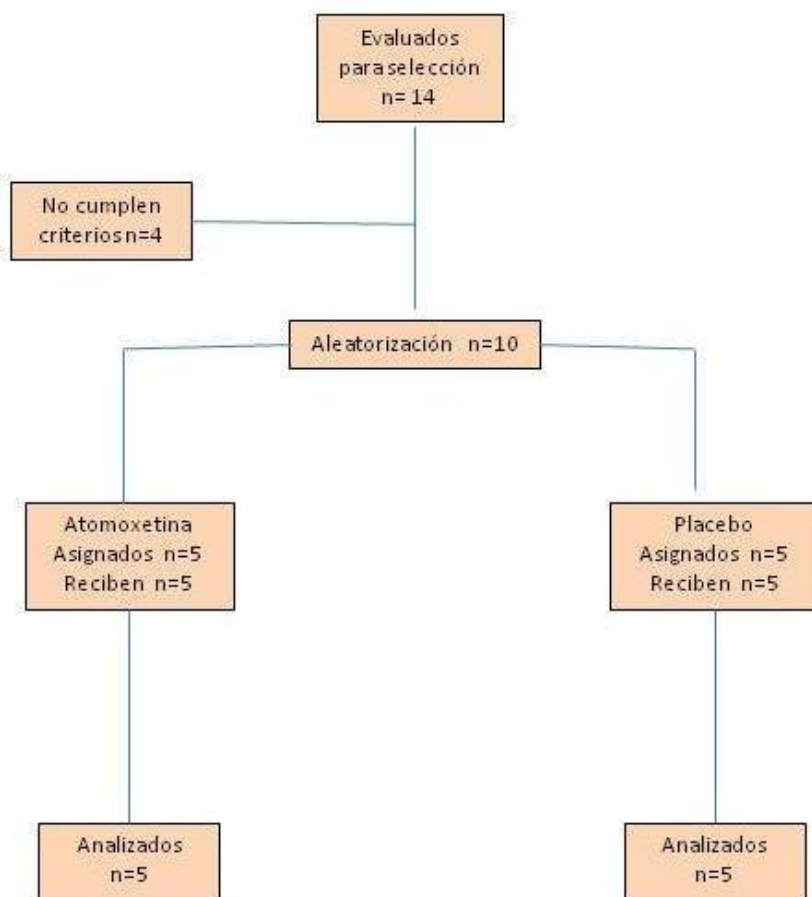
A través de una aleatorización simple los 10 sujetos fueron asignados a 2 grupos, 5 sujetos para el grupo experimental y 5 para el grupo control.

Se asignó la intervención para el grupo experimental con Atomoxetina en solución oral, 2.5ml cada 24 horas, correspondientes a 10mg a 5 niños. Para el grupo control se dieron 2.5ml de Placebo a 5 niños.

A todos los niños se les dio Terapia de lenguaje durante los 6 meses de seguimiento, con una frecuencia de una sesión por semana, con duración de 40 minutos por sesión. A todos los sujetos se les citó mensualmente para evaluación con exploración física y somatometría, así como evaluación de efectos adversos y apego al tratamiento. Al final del seguimiento se volvieron a aplicar las pruebas de Battelle 2 y Woodcok Muñoz.

No se presentó ninguna pérdida durante el seguimiento y los 10 sujetos cumplieron con su evaluación inicial y final, por lo que los 10 sujetos se incluyeron en el análisis estadístico.

Figura 4 Diagrama de flujo del proceso de selección y asignación



En la Tabla 3 se observan las características basales de ambos grupos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Hubo predominancia del sexo masculino con el 70% del total de la muestra. El 70% del total acudían a primero de kínder. El 90% del total viven en un medio urbano y tienen un nivel socioeconómico medio. El 60% de los sujetos del grupo control y el 40% del grupo experimental contaban con antecedentes familiares de primer grado para Trastorno de lenguaje.

Tabla 3: Características basales de los niños con Trastorno de lenguaje de acuerdo a la intervención Atomoxetina/Placebo.

		Atomoxetina n=5 total (porcentaje)	Placebo n=5 total (porcentaje)	Valor de p
Sexo	Femenino	1 (20%)	2 (40%)	0.49 ⁺
	Masculino	4 (80%)	3 (60%)	
Edad en meses*		48 (40-60)	41 (37-63)	0.54 [#]
Escolaridad	1ro K	3 (60%)	4 (80%)	0.56 ⁺
	2º K	1 (20%)	0 (0%)	
	3ro K	1 (20%)	1 (20%)	
Vivienda	Urbana	4 (80%)	5 (100%)	0.29 ⁺
	Suburbana	1 (20%)	0 (0%)	
Nivel SE	Bajo	0 (0%)	1 (20%)	0.29 ⁺
	Medio	5 (100%)	4 (80%)	
Ant. Fam. Trast. lenguaje		2 (40%)	3 (60%)	0.52 ⁺

* mediana (min-máx)

⁺ Chi- cuadrado de Pearson

[#] U de Mann-Whitney

A todos los sujetos se le realizaron las pruebas de Neurodesarrollo Battelle 2 y Woodcok Muñoz (WM), en la Tabla 4 se muestran los resultados iniciales de ambos grupos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en los resultados de la prueba Battelle. En cuanto a la prueba WM si se encontraron diferencias, teniendo una mediana en el grupo control de 1, y en el grupo experimental de 3.

Tabla 4. Resultados iniciales de las pruebas de IDB2 y Woodcok Muñoz, de acuerdo a la intervención Atomoxetina/Placebo.

Dominio	Atomoxetina n=5 mediana (min-máx)	Placebo n=5 mediana (min-máx)	Valor de p*
Adaptativo	87 (73-116)	80 (70-93)	0.31
Personal-Social	76 (70-114)	74 (61-92)	0.54
Motor	89 (59-109)	82 (77-95)	0.84
Comunicación	58 (55-75)	55 (55-63)	0.54
Cognitivo	66 (57-80)	60 (55-66)	0.42
CTD	65 (54-93)	67 (57-76)	0.84
WM	3 (2-3)	1 (1-2)	0.032

WM: Woodcok-Muñoz

* U Mann-Whitney p: 0.032

Posterior a la asignación de grupo, se inició terapia de lenguaje a todos los sujetos. Se evaluó el apego al tratamiento y los efectos adversos mensualmente. Los 10 participante presentaron un apego al tratamiento con terapia de lenguaje mayor al 80%, y un apego al tratamiento con medicamento/placebo mayor al 90%, no hubo pérdidas durante el seguimiento.

Al final de los 6 meses de intervención se realizaron las pruebas de Battelle y WM a todos los sujetos, en la tabla 5 se muestran las diferencias de medianas en el dominio de comunicación de la prueba de Battelle, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas, sin embargo se observa una diferencia entre grupos de 11 puntos, favoreciendo al grupo experimental, por lo que probablemente al aumentar el tamaño de la muestra se puedan observar diferencias significativas.

Tabla 5. Efecto de la atomoxetina comparado con placebo sobre el dominio de comunicación del IDB2, en pacientes preescolares con Trastorno del lenguaje.

Dominio	Atomoxetina n=5 mediana (min-máx)	Placebo n=5 Mediana (min-máx)	Valor de p*
Comunicación basal	58 (55-75)	55 (55-63)	
Comunicación final	72 (61-90)	61 (55-69)	0.095
Diferencia	14	6	

* U Mann-Whitney

En cuanto a la prueba de proficiencia del lenguaje WM se observó una diferencia de un punto del grupo experimental con respecto al grupo control, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre grupos, en la tabla 6 se muestran los resultados de las diferencias de medianas entre grupos, no se obtuvo diferencia en el grupo experimental con respecto al resultado basal, en el grupo control se observó una diferencia de un punto con respecto a su basal.

Tabla 6. Efecto de la atomoxetina comparado con placebo sobre la prueba de Woodcok Muñoz, en pacientes preescolares con Trastorno del lenguaje.

	Atomoxetina n=5 mediana (min-máx)	Placebo n=5 Mediana (min-máx)	Valor de p*
W-M basal	3 (2-3)	1 (1-2)	
W-M final	3 (1-4)	2 (1-3)	0.22
Diferencia	0	1	

* U Mann-Whitney

Con respecto a los eventos adversos, se presentaron en el 70% de los pacientes. En el grupo experimental se presentaron en 3 de los 5 pacientes, dos de ellos reportados como leves y uno moderado. En el grupo control se presentaron en 4 de los 5 pacientes, 2 de ellos reportados como leves, uno moderado y un sujeto reportó tanto efectos adversos leves como moderados. En la tabla 7 se observan las diferencias entre grupos, no observando diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 7. Comparación entre grupos de efectos adversos

EA	Atomoxetina n=5	Placebo n=5	Valor de p*
Leve	2 (40%)	3 (60%)	0.52
Moderado	1 (20%)	2 (40%)	0.49
Severo	0	0	

EA: Efectos adversos

* chi-cuadrada de Pearson

Dentro de los efectos adversos presentados, el 60% de los pacientes reportó insomnio, solo uno de ellos lo reportó como moderado, el resto como leve y transitorio. El 50% de los sujetos reportó irritabilidad leve y transitoria, solo uno de ellos lo reportó como moderado. En 2 sujetos se reportó pérdida de apetito, uno de ellos leve, el otro moderado, sin necesidad de retirar el medicamento. En un sujeto se reportó cambios en el estado de ánimo moderado pero transitorio. No se reportaron eventos adversos severos, en ningún caso se tuvo que retirar el medicamento.

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue el de evaluar el efecto de la Atomoxetina en niños con trastorno del lenguaje. Con los resultados del presente estudio piloto, a pesar de no haber encontrado diferencias estadísticamente significativas, se puede observar una tendencia a obtener mejores puntuaciones en el dominio de comunicación de la IDB2 con el uso de Atomoxetina a comparación del placebo en niños preescolares con diagnóstico de Trastorno de lenguaje.

Todos los pacientes completaron satisfactoriamente los 6 meses de intervención con terapia de lenguaje más Atomoxetina/Placebo, sin necesidad de retiro del medicamento debido a efectos adversos. Los 10 pacientes presentaron incremento en el puntaje del dominio de comunicación del IDB2.

Hasta el momento no existen estudios previos que evalúen el efecto de la Atomoxetina en niños con trastornos del lenguaje, sin embargo existe evidencia teórica que sugiere que la Atomoxetina incrementa los niveles de noradrenalina en la corteza cerebral incluyendo la corteza prefrontal (Araki 2015, Cubillo 2014), donde se encuentran las funciones ejecutivas (Marquend 2011), las cuales se ha visto están directamente relacionadas con la función del lenguaje (Gabrieli 1998, Gooch 2015)

Así mismo existen algunos estudios clínicos en otras patologías del lenguaje que sugieren que la Atomoxetina pudiera mejorar la función del lenguaje (Araki 2015, Cubillo 2014, Inoko 2012, Yamada 2016). Por lo tanto este es el primer estudio en evaluar y demostrar la eficacia de la Atomoxetina en este grupo de pacientes.

En ambos grupos se observó una mejoría en las puntuaciones del IDB2 en su dominio de comunicación, observando así el efecto que tiene la terapia de lenguaje en preescolares con

trastorno de lenguaje, dicha mejoría se relaciona con lo observado por otros autores (Almost 1998, Beechan 2012, Fricke 2013).

Al comparar las diferencias del delta score entre grupos en el dominio de comunicación del IDB2, se obtuvo un puntaje de 8, esto quiere decir que muy probablemente la atomoxetina si tenga un efecto sobre el desarrollo del lenguaje, en el caso de nuestro estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas, sin embargo si se muestra una tendencia, por lo que será importante continuar estudiando dichas observaciones con un ensayo clínico controlado completo, donde se complete el número de muestra.

Se observó una diferencia de 11 puntos entre grupos en la evaluación final de IDB2 por lo que consideramos es adecuada la magnitud del efecto estimada previamente en 10 puntos.

Durante la realización de esta investigación se observaron algunas dificultades en la realización de la prueba WM, teniendo dificultades para que los participantes pudieran completarla adecuadamente, por lo que la mayoría de estas evaluaciones, incluso las finales, no son realmente valorables. Consideramos que pudiera no ser la mejor prueba diagnóstica para este tipo de trastornos a estas edades.

En cuanto a los efectos adversos, se corrobora lo reportado en estudios previos que evalúan la seguridad de la Atomoxetina en pacientes con TDAH (Ghuman 2009, Hennissen 2017, Kratochvil 2011). Nosotros encontramos un 60% de los participantes que presentaron eventos adversos, siendo el más frecuente el insomnio de características leves y transitorias, seguido por la irritabilidad que en un solo caso se reportó como moderado.

CONCLUSIONES

Existe una tendencia de mejoría en puntuación del CCD de comunicación del IDB2 con la atomoxetina comparada con el placebo como coadyuvante de la terapia de lenguaje en pacientes preescolares con Trastorno de lenguaje. Por lo que la Atomoxetina parece ser útil para el tratamiento de estos pacientes.

No hay diferencias en la evaluación de la prueba de proficiencia WM con el uso de atomoxetina comparado con el placebo como coadyuvante de la terapia de lenguaje en pacientes preescolares con Trastorno de lenguaje.

Se debe realizar un ensayo clínico controlado, aleatorizado con un tamaño de muestra adecuado para corroborar la eficacia de la Atomoxetina en preescolares con Trastorno de lenguaje. Buscar un tamaño del efecto de 10 puntos de diferencia en el dominio de comunicación del IDB2 parece adecuado y es clínicamente significativo.

El uso de la prueba de proficiencia WM no parece ser la adecuada para la evaluación y seguimiento de preescolares con trastorno de lenguaje.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- Los resultados obtenidos solo serán válidos en el grupo de población estudiada (preescolares).
- No se utilizarán estudios de laboratorio y gabinete para descartar patologías asociadas.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Fase	Marzo a Junio 2017	Julio 2017 a Julio 2018	Agosto a Octubre 2018	Noviembre 2018 a Enero 2019
Elaboración de protocolo final	X			
Presentación al comité de investigación	X			
Inclusión de pacientes		X		
Aleatorización de pacientes		X		
Realización de pruebas psicométricas		X		
Presentación de resultados			X	
Elaboración de manuscrito				X
Publicación				X

REFERENCIAS

Almost 1998

Almost D, Rosenbaum P. Effectiveness of speech intervention for phonological disorders: A randomized controlled trial. *Develop. Med. and Child Neurol.* 1998;40(5):319-325.

Araki 2015

Araki A, Ikegami M, Okayama A et al. Improved prefrontal activity in ADHD children treated with atomoxetine: A NIRS study. *Brain Dev* 2015;37(1):76-87.

Ardila 2008

Ardila A. On the evolutionary origins of executive functions. *Brain Cogn.* 2008;68(1):92-99.

Barragán 2011

Barragán E, Lozano S.. Identificación temprana de trastornos de lenguaje. *Rev Médica Clínica Los Condes* 2011;22(2):227-232.

Battelle 2005

Newborg J. Battelle Developmental Inventory, Examiner's Manual. 2d edition. Rolling Meadows, IL: Riverside Publishing, 2005.

Beecham 2012

Beecham J, Law J, Zeng B, Lindsay G. Costing children's speech, language and communication interventions. *Int J Lang Commun Disord* 2012;47(5):477-486.

Block 2009

Block SL, Kelsey D, Coury D et al. Once-daily atomoxetine for treating pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder: comparison of morning and evening dosing. *Clin Pediatr* 2009;48(7):723-733.

Bruce 1997

Bruce TJ, Records NL, Buckwalter P, Zhang X, Smith E. Prevalence of Specific Language Impairment in kindergarten children. *J Speech Lang Hear Res* 1997;40:1245-1260.

Byrne 1998

Byrne JM, Bawden HN, DeWolfe NA, et al. Clinical assessment of psychopharmacological treatment of preschoolers with ADHD. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998;20(5):613-627.

Chamberlain 2008

Chamberlain SR, Hampshire A, Muller U, et al. Atomoxetine Modulates right inferior lobe activation during inhibitory control: A pharmacological functional magnetic resonance imaging study. *Bio Psychiatry* 2009;65(7):550-555.

Clegg 2005

Clegg J, Hollis C, Mawhood L, Rutter M. Developmental language disorders: a follow-up in later adult life. cognitive, language and psychosocial outcomes. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip* 2005;46(2):128-149.

Clemente 1999

Clemente R.A., Villanueva L. El desarrollo del lenguaje: los prerrequisitos psicosociales de la comunicación. *Rev. Neurol* 1999;28(Supl 2):S100-5.

Conti 2012

Conti-Ramsden G, Durkin K. Language development and assessment in the preschool period. *Neuropsychol. Rev.* 2012;22(4):384-401.

Cubillo 2014

Cubillo A, Smith AB, Barret N, et al. Drug-specific laterality effects on frontal lobe activation of atomoxetine and methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder boys during working memory. *Psychol Med* 2014;44(3):633-646.

de Boissezon 2007

de Boissezon X, Peran P, de Boysson C et al. Pharmacotherapy of aphasia: Myth or reality? *Brain Lang* 2007;102(1):114-125.

De Freitas 2012

De Freitas GR. Aphasia and other language disorders. *Front Neurol Neurosci* 2012;30:41-45.

Diamond 2014

Diamond A. Executive Functions. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2014;64:135-168.

DSM 5

Rastrepo R. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5. Asociación Americana de Psiquiatría 2014.

Fisher 2003

Fisher S.E., et al. Deciphering the genetic basis of speech and language disorders. *Annu. Rev. Neurosci.* 2003;8:8.

Fricke 2013

Fricke, Bowyer-Crane et al. Efficacy of language intervention in the early years.. *Jour of Child Psych and Psych* 2013;54(3):280-290.

Friederici 2009

Friederici A.D.. Pathways to language: fiber tracts in the human brain. *Trends Cogn. Sci.* 2009;13:175-181.

Gabrieli 1998

Gabrieli JD, Poldrack RA, Desmond JE. The role of left prefrontal cortex in language and memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998;95(3):906-913.

Garnock-Jones 2009

Garnock-Jones KP, Keating GM. Atomoxetine:: A review of its use in attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatr Drugs* 2009;11(3):203-226.

Garnock-Jones 2010

Garnock-Jones KP, Keating GM. Spotlight on atomoxetine in attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *CNS Drugs* 2010;24(1):85-88.

Ghuman 2009

Ghuman JK, Aman MG, Ghuman HS. Prospective, Naturalistic, Pilot Study of open label Atomoxetine treatment in preschool children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009;19(2):155-166.

Glogowska 2000

Glogowska M, Roulstin S. Randomised controlled trial of community based speech and language therapy in preschool children. *BMJ* 2000;32(1):1-5.

Gooch 2015

Gooch D, Thompson P, Nash HM, Snowling MJ, Hulme C. The development of executive function and language skills in the early school years. *J Child Psychol Psychiatry* 2015;2.

Greenhill 2008

Greenhill LL, Posner K, Vaughan BS, et al. Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Preschool Children. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2008;17(2):347-366.

Hennissen 2017

Hennissen et al. Cardiovascular Effects of Stimulant and Non-Stimulant Medication for children and adolescents with ADHD: a systematic review and meta-analysis of trials of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine. *CNS Drugs* 2017;31:199-215.

Hickok 2007

Hickok G, Poeppel D. The cortical organization of speech processing. *Nat. Rev. Neurosci.* 2007;8:393-402.

Inoko 2012

Inoko K, Kodaira K, Oawa, , et al. Atomoxetine improves communication in a girl with semantic-pragmatic disorder. *Pediatr Int* 2012;54(4):546-549.

Jackendoff 1997

Jackendoff R.. The architecture of the language faculty. MIT Press, 1997.

Kratochvil 2011

Kratochvil CJ, Vaughan BS, Stoner JA et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Atomoxetine in young children with ADHD. *Pediatrics* 2011;127(4):862-868.

Law 2012

Law J, Zeng B, Lindsay G, Beechman J. Cost-effectiveness of interventions for children with speech, language and communication needs: A review using the Drummond and Jefferson "Referee's Checklist". *Int J Lang Commun Disord* 2012;47(1):1.10.

Law 2012b

Law J, Garret Z, Nye C. Speech and language therapy interventions for children with primary speech and language delay or disorder. *Cochrane Reviews* 2012;3:1-77.

Marquand 2011

Marquand AF, De Simoni S, O'Daly OG, et al. Pattern classification of working memory networks reveals differential effects of methylphenidate, atomoxetine, and placebo in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 2011;36(6):1237-1247.

Marton 2008

Marton K. Viso-spatial processing and executive functions in children with specific language impairment. *Int. J. Lang. Commun: Disord.* 2008;43(2):181-200.

Mlodnicka 2016

Mlodnicka AE, O'neill S, Marks DJ. Impact of occupational, physical, and speech and language therapy in preschoolers with hyperactive/inattentive symptoms: A naturalistic 2-year follow-up study.. *Child health care* 2016;45(1):67-83.

Monte 2013

Monte AA, Ceschi A, Bodmer M. Safety of non-therapeutic atomoxetine exposures-a national poison data system study. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2013;28(5):471-476.

Moreno 2013

Moreno-Flagge N. Trastornos del lenguaje. Diagnóstico y tratamiento. *Rev. Neurol.* 2013;57(Supl 1):585-94.

Narbona 1997

Narbona J, Fejerman N, Fernández-Álvarez E. El lenguaje del niño y sus perturbaciones.. Neurología Pediátrica 2a ed. 1997;Buenos Aires: Médica Panamericana:683-93.

Rapin 1996

Rapin I. Practitioner review: Developmental Language Disorders: A clinical update. *ChiU Psychol. Psychiat.* 1996;37(6):67-81.

Reilly 2015

Reily S, Mcken C, Morgan A, et al. Identifying and managing common childhood language and speech impairments. *BMJ* 2015;350:2218.

Rizzoli 2015

Rizzoli Córdoba A, Campos MC. Evaluación diagnóstica del nivel de desarrollo en niños identificados con riesgo de retraso mediante la prueba de Evaluación del Desarrollo Infantil. *Boletín del Hospital Infantil de México* 2015;72(6).

Sahin 2006

Sahin N.T. et al. Sequential processing of lexical, grammatical, and phonological information Within Broca's Area. *Science* 2009;326:445-449.

Sauer 2005

Sauer J, Ring BJ, Witcher JW. Clinical Pharmacokinetics of Atomoxetine. *Clin Pharmacokinetic* 2005;44(6):571-590.

Schwartz 2014

Schwartz S, Correll CU. Efficacy and safety of atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: Results from a comprehensive meta-analysis and metaregression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53(2):174-187.

Siu 2015

Siu AL. Screening for speech and language delay and disorders in children aged 5 years or younger: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Pediatrics* 2015;136(2):474-81.

Thomas 2009

Thomas-Stonell N, Oddson B, Robertson B, Rosenbaum P. Predicted and observed outcomes in preschool children following speech and language treatment: Parent and clinician perspectives. *Journal of Comm. Disorders* 2009;42(1):29-42.

Van der Lely 2010

Van der Lely H.K., Marshall C.R.. Assessing component language deficits in the early detection of reading difficulty risk. *J. Learn Disabil* 2010;43:357-368.

Van der Lely 2005

Van der Lely H.K.. Domain-specific cognitive systems: insight from Grammatical-SLI.. *Trends Cogn. Sci.* 2005;9:53-59.

Wake 2012

Wake M, Levickis P, Tobin S, et al. Improving outcomes of preschool language delay in the community: protocol for the Language for Learning randomized controlled trial. *BMC Pediatr* 2012;12(1):96.

Witcher 2003

Witcher JW, Long A, Smith B, et al.. Atomoxetine pharmacokinetics in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13(1):53-63.

Wittes 1990

Wittes J, Brittain E. The role of internal pilot studies in increasing the efficiency of clinical trials. *Statistics in medicine.* *Statistics in medicine* 1990;9:65-72.

Yamada 2016

Yamada N, Kakuda W, Yamamoto K et al. Atomoxetine administration combined with intensive speech therapy for post-stroke aphasia: evaluation by a novel SPECT method. *Int J Neurosci* 2016;126(9):829-838

ANEXO 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Eficacia y seguridad del tratamiento con Atomoxetina en niños de 3 a 5 años con trastorno del lenguaje. Ensayo clínico doble ciego controlado

Nombre del niño
N° paciente del estudio

Fecha

¿Por qué se está haciendo este estudio?

El propósito del estudio es evaluar, en niños de 3 a 5 años de edad con Trastorno de lenguaje, el efecto del uso de Atomoxetina sobre el desarrollo del lenguaje.

La Atomoxetina se usa en niños y adultos con diagnóstico de Trastorno por déficit de Atención e Hiperactividad mejorando la atención y disminuyendo la impulsividad. La Atomoxetina ya ha sido utilizada en niños de 3 a 5 años, mostrando adecuada tolerabilidad, es decir, es seguro dar este medicamento en niños de estas edades.

¿Qué procedimientos se le realizarán a mi hijo(a)?

Su hijo (a) ha sido invitado a participar en este estudio clínico junto con otros niños con el mismo problema que su hijo(a), Trastorno del lenguaje, el número total de niños será de 50. Si usted y su niño (a) desean participar, su hijo o hija recibirá al azar uno de dos tratamientos, es como lanzar una moneda al aire, su hijo(a) tendrá las mismas posibilidades de entrar en cualquiera de los dos siguientes grupos: a) terapia de lenguaje y 10 mg de Atomoxetina o b) Terapia de lenguaje y 10mg de placebo (un líquido muy parecido a la Atomoxetina pero sin medicamento). Usted no sabrá que producto recibe el niño (a), hasta que termine el estudio.

Se le pedirá a Usted y a su hijo (a) en esta ocasión y mensualmente, hasta llegar a los 6 meses (9 visitas en total) que visite al médico en la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Durante cada visita se le entregarán si es el caso la Atomoxetina o el Placebo para un mes y se le informará sobre la necesidad de ingestión de 2.5ml de solución por día.

En la visita actual, a los 3 meses y a los 6 meses, a su niño (a) se le realizarán dos pruebas, una de Neurodesarrollo, Battelle 2, y la otra de lenguaje, Woodcok Muñoz. La prueba de Battelle 2 consiste en una evaluación donde se harán preguntas sobre las habilidades del niño(a) al familiar así como preguntas y algunos ejercicios como brincar, dibujar, etc. al niño(a), su duración es de aproximadamente 4 horas, en caso de no poder concluir la prueba en una sesión, se le citara a una segunda para terminarla. La prueba de Woodcok Muñoz es de aproximadamente una hora de duración, en la cual se evaluarán las habilidades del niño(a) para comunicarse, a través de dibujos y cuentos.

Durante las visitas, se tomarán datos generales del paciente, Historia clínica, exploración física, medición de peso, talla, frecuencia cardiaca y presión arterial, así como se registrarán reacciones adversas que se hayan presentado.

Durante el estudio se dará terapia de lenguaje individualizada por parte de una terapeuta. Para el resultado de este estudio es esencial que el niño (a) cumpla con ingerir la solución diariamente, asista a las visitas, acuda a sus terapias de lenguaje y le sean realizadas las diferentes pruebas.

¿Qué daños o riesgos tiene mi hijo por tomar este medicamento?

Se han realizado estudios para determinar las posibles reacciones adversas severas de la toma de Atomoxetina 10mg o Placebo 10mg a estas dosis y no se ha encontrado ningún daño. Las reacciones adversas leves más frecuentes son gastro-intestinales como náusea y vómito, estreñimiento, otras como dolor de cabeza, dificultades para dormir, pérdida de apetito, cambios en el estado de ánimo, y con menor frecuencia aumento de la frecuencia cardiaca o presión arterial. En caso de presentar cualquier efecto adverso, usted podrá traer a su hijo a la Unidad y se le dará la atención necesaria.

¿Qué beneficios obtengo por participar en este estudio?

En este estudio los pacientes no obtendrán beneficios.

Se les informará al final del estudio qué medicamento tomó y los resultados de las pruebas realizadas. En el caso de haber obtenido con la atomoxetina un beneficio para los pacientes que la recibieron, si su niño se encontraba en el grupo que la recibió se le dará la opción de continuar el tratamiento con Atomoxetina y se le dará seguimiento en la Unidad de Investigación de Neurodesarrollo, si su hijo se encontraba en el grupo que recibió el placebo se le ofrecerá el tratamiento con Atomoxetina al finalizar el estudio con seguimiento en la Unidad.

Participación

Usted no está bajo ninguna obligación para participar en el estudio. Si Usted y el niño (a) no desean participar, simplemente indíquelo al médico y la atención que se brinda en la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo del hospital, no cambiará en lo absoluto.

Su hijo(a) se podrá retirar del estudio por alguna reacción persistente o grave también en cuanto ustedes así lo decidan y la atención que se brinda en la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo, no cambiará en lo absoluto.

Privacidad y confidencialidad

La información que nos proporcione para identificar al paciente (como su nombre, teléfono y dirección) será puesta en clave con número y será guardada de manera confidencial y por separado, al igual que la información obtenida de las pruebas realizadas. No diremos a otras personas de su participación en esta investigación y no compartiremos información a nadie que no trabaje en el estudio.

Sólo los investigadores de este estudio tendrán acceso a la información obtenida. Los datos sólo serán utilizados para este estudio y no serán utilizados para cualquier otro estudio científico o de otro tipo.

Entiendo que yo _____ estoy permitiendo que mi niño (a) participe voluntariamente en el estudio. Yo puedo retirarlo (a) en cualquier momento sin perjuicio o pérdida de cualquier beneficio, que por otro lado, el niño (a) y yo tenemos derecho.

Cualquier pregunta que yo tenga relacionada con algún aspecto de este estudio o con mis derechos como persona en investigación, será contestada por la Dra. Guadalupe Jean Tron como médico y especialista en la materia al **52289917 ext. 2257**

_____/ - / - / - - - -
Nombre del paciente fecha: dd/mm/aaaa

_____/ - / - / - - - -
Nombre y firma del padre o tutor fecha: dd/mm/aaaa

_____/ - / - / - - - -
Nombre y firma de la madre o tutora dd/mm/aaa

_____/ - / - / - - - -
Nombre y firma del Investigador fecha: dd/mm/aaaa

_____/ - / - / - - - -
Nombre y firma del testigo 1 fecha: dd/mm/aaaa
Dirección: _____
Relación con el paciente: _____

_____/ - / - / - - - -
Nombre y firma del testigo 2 fecha: dd/mm/aaaa
Dirección: _____
Relación con el paciente: _____

ANEXO 2

CUESTIONARIO DE REACCIONES ADVERSAS

ENSAYO CLÍNICO DOBLE CIEGO CONTROLADO PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON ATOMOXETINA EN NIÑOS DE 3 A 5 AÑOS CON TRASTORNO DEL LENGUAJE.

CUESTIONARIOS DE REACCIONES ADVERSAS

Nombre del niño: _____

N° Paciente de estudio: _____ Fecha de Inicio: _____

Primer mes

Fecha:

	NO	SI	Leve/Moderado/Grave
Dolor de cabeza			
Dificultades para dormir			
Pérdida de apetito			
Nauseas			
Irritabilidad			
Diarrea/Estreñimiento			
Otros			

Segundo mes

Fecha:

	NO	SI	Leve/Moderado/Grave
Dolor de cabeza			
Dificultades para dormir			
Pérdida de apetito			
Nauseas			
Irritabilidad			
Diarrea/Estreñimiento			
Otros			

Tercer mes

Fecha:

	NO	SI	Leve/Moderado/Grave
Dolor de cabeza			
Dificultades para dormir			
Pérdida de apetito			
Nauseas			
Irritabilidad			
Diarrea/Estreñimiento			
Otros			

Cuarto mes

Fecha:

	NO	SI	Leve/Moderado/Grave
Dolor de cabeza			
Dificultades para dormir			
Pérdida de apetito			
Nauseas			
Irritabilidad			
Diarrea/Estreñimiento			
Otros			

Quinto mes

Fecha:

	NO	SI	Leve/Moderado/Grave
Dolor de cabeza			
Dificultades para dormir			
Pérdida de apetito			
Nauseas			
Irritabilidad			
Diarrea/Estreñimiento			
Otros			

Sexto mes

Fecha:

	NO	SI	Leve/Moderado/Grave
Dolor de cabeza			
Dificultades para dormir			
Pérdida de apetito			
Nauseas			
Irritabilidad			
Diarrea/Estreñimiento			
Otros			

ANEXO 3.

CALENDARIO DE CUMPLIMIENTO

TRATAMIENTO DE ATOMOXETINA - PLACEBO

ENSAYO CLÍNICO DOBLE CIEGO CONTROLADO PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON ATOMOXETINA EN NIÑOS DE 3 A 5 AÑOS CON TRASTORNO DEL LENGUAJE.

Nombre del niño: _____

N° Paciente de estudio: _____ Fecha de Inicio: _____

NÚMERO DE SEMANA/ MES	DÍA			REACCIÓN ADVERSA			SUEÑO			TERAPIA DE LENGUAJE	
	HORA	ml	TOMÓ								
			SI	NO	SI	NO	¿Cuál?	Hora Inicio	Hora Final		Problemas ¿Cuál?
LUNES											
MARTES											
MIERCOLES											
JUEVES											
VIERNES											
SABADO											
DOMINGO											

ANEXO 4

TERAPIA DE LENGUAJE

El objetivo de la terapia es lograr el desarrollo apropiado de los diferentes niveles del lenguaje en el paciente, con el fin de mejorar su rendimiento comunicativo.

Se llevará a cabo en sesiones semanales, con una duración de 40 minutos cada una. Se realizarán las siguientes actividades, dependiendo de las debilidades de cada niño y su edad, durante los 6 meses de seguimiento:

Actividades para la organización fonética:

1. Juegos de atención y discriminación.
 - Ruido-silencio. Presencia-ausencia de sonido.
 - Sonido-sonido. Discriminación de sonidos.
 - Palabra-palabra. Cada vez que oiga una palabra clave debe sentarse en la silla, cuando oiga otra palabra clave, debe colocarse al lado de la puerta. Este ejercicio también se puede realizar con sílabas.
2. Juegos de motricidad buco-facial.
 - Juegos de soplar. Apagar velas, hacer burbujas, hacer avanzar globos inflados, hacer avanzar bolitas de papel.
 - Juegos de inflar las mejillas.
 - Juegos de lengua.
 - Juegos con los labios.
3. Juegos de imitación.
 - Los ruidos. Asociación de ruidos a acciones o expresiones faciales. Juegos de estructuración temporal.
4. Juegos de loto fonético (4-5 años).
 - “Loto fonético I y II”
5. Juegos de conciencia silábica y fonémica.
 - Posición final.
 - Posición inicial.
 - Posición medial.

Actividades para la organización semántica:

1. Aprender palabras nuevas.
 - Observación y/o manipulación libre del material.
 - Manipulación dirigida del material para trabajar sobre todo la comprensión.
 - Manipulación del léxico añadiéndole un nuevo léxico al ya conocido.
 - Actividades de repaso usadas como sistemas de evaluación más que de aprendizaje.
2. Manipular palabras.
 - Formación de familias semánticas.
 - Análisis. A partir de un concepto global, debe enumerar un número determinado de sus elementos.
 - Síntesis. Ejercicio de preguntas- respuestas.

-
- Contrarios.
 - Asociación de palabras y conceptos.
 - Asociación de identidad: juntar las cosas iguales.
 - Asociación por similitud: imágenes que representan el mismo concepto pero con una forma distinta.
 - Asociación por familias semánticas.
 - Asociación por complementariedad.
 - Asociaciones gramaticales.
 - Buscar verbos.
 - Buscar sujetos.
 - Buscar objetos.
 - Buscar complementos.
3. Preparación a las definiciones.
- Ejercicios de morfo-sintáctica:
 - Órdenes de dos proposiciones.
 - Sucesión de órdenes (retención y sucesión temporal).
 - Variación en la sucesión temporal.
 - Colocación de la palabra en la frase.
4. Ejercicios de construcción de frases

Actividades para organizar el discurso:

- Las series lógicas o historietas.
- Trabajo de flexiones dentro de las series lógicas.

Actividades para lenguaje expresivo:

- Construcción de frases con determinadas palabras.
- Descripciones de objetos, dibujos, etc.
- Explicaciones sobre situaciones habituales.
- Dramatización.
- Asociar palabras incompletas con un dibujo, fotografía u objetos.
- Repetición de frases en progresión de complejidad.
- Averiguar los sonidos/letras iniciales.
- Ídem para finales.
- Ídem para palabras omitidas.
- Buscar palabras que riman.
- Completar historias cortas.
- Repetir historias o cuentos. Contar historias sobre dibujos.
- Ver películas y cuestionario de preguntas posteriores.

Actividades para lenguaje receptivo o comprensivo:

- Dichas unas palabras, expresar cuáles pueden asociarse de acuerdo a un criterio, cuales son diferentes, cuáles son parecidas.
- Identificación de sonidos.
- Clasificación de sonidos.

-
- Semejanzas y/o diferencias entre conceptos, objetos, animales, etc.
 - Resolución de situaciones.
 - Categorización de palabras.
 - Terminar narraciones.
 - Analogías.
 - Construcción de frases.
 - Ejercicios de escucha.
 - Ejercicios de causa-efecto.

ATOMOXETINA REPORTE DE CASOS (CRF)

ID del paciente: _____

Día y hora del consentimiento (dd/mm/aaaa) ___/___/201__ Hora: ___:___ horas.

Firma de la persona que toma el consentimiento: _____

Nombre y puesto: _____

DATOS GENERALES DEL PACIENTE

Sexo: ___ Hombre ___ Mujer

Edad: ___ años ___ meses

Fecha de nacimiento: ___/___/_____

Escolaridad: _____

Lenguaje materno: _____

Lugar de vivienda: ___ urbana ___ suburbana ___ rural

Nivel socioeconómico: ___ bajo ___ medio ___ alto

Tipo de familia: ___ familia nuclear, ___ extensa, ___ monoparental, otra: _____

Nombre de familiar: _____

Teléfono: _____

COMORBILIDADES

Alérgicas Si No No sabe _____

Dermatológicos Si No No sabe _____

Gastrointestinales Si No No sabe _____

Endocrinas Si No No sabe _____

Otras: _____

ID del paciente: _____

Medicamentos (hasta 4 semanas previas) Si No

Tipo de medicamento	Nombre genérico	Dosis	Frecuencia (por día)	Fecha de inicio	Número de días	Vía de administración

ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA

Historia familiar de Retraso del lenguaje Si No No sabe

Historia familiar de Otro Trastorno del Neurodesarrollo Si No No sabe

¿Cuál? _____

Otro _____

Traumatismo craneoencefálico Si Leve Moderado Severo No

EXPLORACIÓN FÍSICA

Peso: _____ kg Talla: _____ m PC: _____ cm

FC: _____ FR: _____ TA _____ / _____

_____ Normal _____ Anormal: _____

ELECTROCARDIOGRAMA

_____ Normal _____ Anormal: _____

ID del paciente: _____

INVENTARIO DE BATTELLE 2 (PRIMERA EVALUACIÓN)

Fecha ___ / ___ / _____

DOMINIOS /SUBDOMINIOS	CD/PE	EDAD	DIAGNÓSTICO
ADAPTATIVO			
Autocuidado			
Responsabilidad social			
PERSONAL SOCIAL			
Interacción con Adultos			
Interacción con pares			
Autoconcepto y Rol social			
MOTOR			
Motor fino			
Motor Grueso			
Motor perceptual			
COMUNICACIÓN			
Expresiva			
Receptiva			
COGNITIVO			
Atención y Memoria			
Razonamiento y Habilidades Académicas			
Percepción y Conceptos			
TOTAL			

WOODCOCK MUÑOZ (PRIMERA EVALUACIÓN)

TEST	EDAD EQUIVALENTE	CALP	NIVEL DE COMPETENCIA
Lenguaje Oral			
Lenguaje Oral Total			
Lectura – escritura			
Amplia habilidad en español			
Amplia habilidad en español Total			
Habilidad para escuchar			
Expresión oral			
Lectura			
Escritura			
Comprensión del lenguaje			
Competencia de lenguaje Aplicado			

ID del paciente: _____

MES 1

Fecha ___/___/_____

EXPLORACIÓN FÍSICA

Peso: _____ kg Talla: _____ m PC: _____ cm

FC: _____ FR: _____ TA _____/_____

_____ Normal _____ Anormal: _____

APEGO AL TRATAMIENTO

SEMANA	No. DOSIS POR SEMANA	No. DOSIS TOMADAS	No. DOSIS NO TOMADAS
1			
2			
3			
4			
5			

Número de Sesiones de Terapia de lenguaje al mes _____ Acudió a _____

Otros medicamentos: _____

EFFECTOS ADVERSOS

	NO	SI	Leve/Moderado/Grave
Dolor de cabeza			
Dificultades para dormir			
Pérdida de apetito			
Nauseas			
Irritabilidad			
Diarrea/Estreñimiento			
Taquicardia			
Hipotensión			
Otros			

ID del paciente: _____

MES 2

Fecha ___/___/_____

EXPLORACIÓN FÍSICA

Peso: _____ kg Talla: _____ m PC: _____ cm

FC: _____ FR: _____ TA _____/_____

_____ Normal _____ Anormal: _____

APEGO AL TRATAMIENTO

SEMANA	No. DOSIS POR SEMANA	No. DOSIS TOMADAS	No. DOSIS NO TOMADAS
1			
2			
3			
4			
5			

Número de Sesiones de Terapia de lenguaje al mes _____ Acudió a _____

Otros medicamentos: _____

EFFECTOS ADVERSOS

	NO	SI	Leve/Moderado/Grave
Dolor de cabeza			
Dificultades para dormir			
Pérdida de apetito			
Nauseas			
Irritabilidad			
Diarrea/Estreñimiento			
Taquicardia			
Hipotensión			
Otros			

ID del paciente: _____

MES 3

Fecha ___ / ___ / _____

EXPLORACIÓN FÍSICA

Peso: _____ kg Talla: _____ m PC: _____ cm

FC: _____ FR: _____ TA _____ / _____

_____ Normal _____ Anormal: _____

APEGO AL TRATAMIENTO

SEMANA	No. DOSIS POR SEMANA	No. DOSIS TOMADAS	No. DOSIS NO TOMADAS
1			
2			
3			
4			
5			

Número de Sesiones de Terapia de lenguaje al mes _____ Acudió a _____

Otros medicamentos: _____

EFFECTOS ADVERSOS

	NO	SI	Leve/Moderado/Grave
Dolor de cabeza			
Dificultades para dormir			
Pérdida de apetito			
Nauseas			
Irritabilidad			
Diarrea/Estreñimiento			
Taquicardia			
Hipotensión			
Otros			

ID del paciente: _____

INVENTARIO DE BATTELLE 2 (SEGUNDA EVALUACIÓN)

DOMINIOS /SUBDOMINIOS	CD/PE	EDAD	DIAGNÓSTICO
ADAPTATIVO			
Autocuidado			
Responsabilidad social			
PERSONAL SOCIAL			
Interacción con Adultos			
Interacción con pares			
Autoconcepto y Rol social			
MOTOR			
Motor fino			
Motor Grueso			
Motor perceptual			
COMUNICACIÓN			
Expresiva			
Receptiva			
COGNITIVO			
Atención y Memoria			
Razonamiento y Habilidades Académicas			
Percepción y Conceptos			
TOTAL			

ID del paciente: _____

MES 4

Fecha ___ / ___ / _____

EXPLORACIÓN FÍSICA

Peso: _____ kg Talla: _____ m PC: _____ cm

FC: _____ FR: _____ TA _____ / _____

_____ Normal _____ Anormal: _____

APEGO AL TRATAMIENTO

SEMANA	No. DOSIS POR SEMANA	No. DOSIS TOMADAS	No. DOSIS NO TOMADAS
1			
2			
3			
4			
5			

Número de Sesiones de Terapia de lenguaje al mes _____ Acudió a _____

Otros medicamentos: _____

EFFECTOS ADVERSOS

	NO	SI	Leve/Moderado/Grave
Dolor de cabeza			
Dificultades para dormir			
Pérdida de apetito			
Nauseas			
Irritabilidad			
Diarrea/Estreñimiento			
Taquicardia			
Hipotensión			
Otros			

ID del paciente: _____

MES 5

Fecha ___ / ___ / _____

EXPLORACIÓN FÍSICA

Peso: _____ kg Talla: _____ m PC: _____ cm

FC: _____ FR: _____ TA _____ / _____

_____ Normal _____ Anormal: _____

APEGO AL TRATAMIENTO

SEMANA	No. DOSIS POR SEMANA	No. DOSIS TOMADAS	No. DOSIS NO TOMADAS
1			
2			
3			
4			
5			

Número de Sesiones de Terapia de lenguaje al mes _____ Acudió a _____

Otros medicamentos: _____

EFFECTOS ADVERSOS

	NO	SI	Leve/Moderado/Grave
Dolor de cabeza			
Dificultades para dormir			
Pérdida de apetito			
Nauseas			
Irritabilidad			
Diarrea/Estreñimiento			
Taquicardia			
Hipotensión			
Otros			

ID del paciente: _____

MES 6

Fecha ___ / ___ / _____

EXPLORACIÓN FÍSICA

Peso: _____ kg Talla: _____ m PC: _____ cm

FC: _____ FR: _____ TA _____ / _____

_____ Normal _____ Anormal: _____

APEGO AL TRATAMIENTO

SEMANA	No. DOSIS POR SEMANA	No. DOSIS TOMADAS	No. DOSIS NO TOMADAS
1			
2			
3			
4			
5			

Número de Sesiones de Terapia de lenguaje al mes _____ Acudió a _____

Otros medicamentos: _____

EFFECTOS ADVERSOS

	NO	SI	Leve/Moderado/Grave
Dolor de cabeza			
Dificultades para dormir			
Pérdida de apetito			
Nauseas			
Irritabilidad			
Diarrea/Estreñimiento			
Taquicardia			
Hipotensión			
Otros			

ID del paciente: _____

INVENTARIO DE BATTELLE 2 (TERCERA EVALUACIÓN)

Fecha ___ / ___ / _____

DOMINIOS /SUBDOMINIOS	CD/PE	EDAD	DIAGNÓSTICO
ADAPTATIVO			
Autocuidado			
Responsabilidad social			
PERSONAL SOCIAL			
Interacción con Adultos			
Interacción con pares			
Autoconcepto y Rol social			
MOTOR			
Motor fino			
Motor Grueso			
Motor perceptual			
COMUNICACIÓN			
Expresiva			
Receptiva			
COGNITIVO			
Atención y Memoria			
Razonamiento y Habilidades Académicas			
Percepción y Conceptos			
TOTAL			

WOODCOCK MUÑOZ (SEGUNDA EVALUACIÓN)

TEST	EDAD EQUIVALENTE	CALP	NIVEL DE COMPETENCIA
Lenguaje Oral			
Lenguaje Oral Total			
Lectura – escritura			
Amplia habilidad en español			
Amplia habilidad en español Total			
Habilidad para escuchar			
Expresión oral			
Lectura			
Escritura			
Comprensión del lenguaje			
Competencia de lenguaje Aplicado			

ID del paciente: _____

MES 7

Fecha ___/___/_____

EXPLORACIÓN FÍSICA

Peso: _____ kg Talla: _____ m PC: _____ cm

FC: _____ FR: _____ TA _____/_____

_____ Normal _____ Anormal: _____

EFFECTOS ADVERSOS

	NO	SI	Leve/Moderado/Grave
Dolor de cabeza			
Dificultades para dormir			
Pérdida de apetito			
Nauseas			
Irritabilidad			
Diarrea/Estreñimiento			
Taquicardia			
Hipotensión			
Otros			