

Trastornos del desarrollo de las habilidades de aprendizaje en los niños: eficacia y seguridad de Tenoten pediátrico en un ensayo aleatorio multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo

© N.N. ZAVADENKO¹, N.V. SCRIPCHENKO², D.D. GAINETDINOVA³, O.V. KHALETSKAYA^{4,5}, O.B. DORONINA⁶, N.Y. SUVORINOVA¹, E.S. SAGUTDINOVA⁷, Y.S. BOYCHEV⁸, M.M. PANTELEEVA⁹, E.D. TEPLINOVA¹⁰ DORONINA⁶, N.Y. SUVORINOVA¹, E.S. SAGUTDINOVA⁷, Y.O. BOYCHEVSKAYA⁸, M.V. PANTELEEVA⁹, E.D. TEPLYAKOVA¹⁰, T.I. ANTONOVA¹¹

¹Universidad Nacional de Investigación Médica Pirogov, Moscú, Rusia; ^{1F GAOU} VPO "Universidad Nacional de Investigación Médica Rusa que lleva el nombre de N.I. Pirogov", Moscú, Rusia. N.I. Pirogov Ministerio de Sanidad ruso, Moscú, Rusia;

²FGBU "Centro Clínico y de Investigación Infantil de Enfermedades Infecciosas", FMBA de Rusia, San Petersburgo, Rusia;

³FGBOU VO "Kazan State Medical University", Ministerio de Sanidad de Rusia, Kazán, Rusia;

⁴FGBOU VO "Privolzhsky Research Medical University", Ministerio de Sanidad de Rusia, Nizhny Novgorod, Rusia;

⁵NIZHMEDCLINICA, Nizhny Novgorod, Rusia;

⁶FGBOU VO "Universidad Médica Estatal de Novosibirsk", Ministerio de Sanidad de Rusia, Novosibirsk, Rusia;

⁷EI Hospital de Rehabilitación Clínica Infantil de la región de Sverdlovsk y el Centro Científico y Práctico Bonum, Ekaterimburgo, Rusia;

⁸Hospital Clínico Psiquiátrico Especializado nº 1 del Ministerio de Sanidad de Krasnodar Krai, Krasnodar, Rusia Ministerio de Sanidad de la región de Krasnodar, Krasnodar, Rusia;

⁹EI Instituto Regional de Investigación Clínica de Moscú que lleva el nombre de M.F. Vladimírskiy en la región de Moscú. M.F. Vladimírskiy Moscow Regional Clinical Research Institute, Moscú, Rusia;

¹⁰MBUZ "Policlínica infantil de la ciudad nº 4 de Rostov del Don", Rostov del Don, Rusia;

¹¹Institución Presupuestaria Estatal de San Petersburgo "Policlínica de la Ciudad de los Niños nº 35", San Petersburgo, Rusia

Resumen

Objetivo del estudio. Investigar la eficacia y seguridad de Tenoten para niños en el tratamiento de los trastornos específicos del desarrollo del aprendizaje en alumnos de 1 a 3 años de primaria.

Material y métodos. En un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, se inscribieron 240 niños de 7 a 9 años con diagnóstico de trastornos de la lectura (F81.0), ortografía (F81.1), habilidades aritméticas (F81.2), trastorno mixto del aprendizaje (F81.3; un trastorno que cumple con los criterios de las subcategorías F81.2+F81.0, o F81.2+F81.1, o F81.2+F81.0+F81.1), confirmados por la logopedia y las pruebas psicológicas y pedagógicas (15-35 puntos para la evaluación de la lectura, y 15-30 puntos para la evaluación de la escritura por el método de T.A. Fotekova, T.V. Akhutina; 5-15 puntos por la subprueba #3, "Aritmética" del test de Wechsler). El ensayo clínico se llevó a cabo en 10 centros clínicos de la Federación Rusa en 2015-2019. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos. El primer grupo ($n=122$) tomó Tenoten para niños 1 comprimido 3 veces al día, el segundo grupo ($n=118$) - placebo según el régimen de medicamentos del estudio. El análisis de eficacia se realizó con los datos de 237 niños ($n=121$, grupo infantil de Tenoten; $n=116$, grupo placebo), el análisis por protocolo ("per protocolo") - con los datos de 220 participantes ($n=115$, grupo infantil de Tenoten; $n=105$, grupo placebo). La duración del estudio fue de 12 semanas. El criterio de eficacia primario fue la puntuación media acumulada de las habilidades de aprendizaje (lectura, ortografía y aritmética) en los grupos después de 12 semanas de terapia en comparación con la línea de base.

Resultados. Como resultado del tratamiento con Tenoten para niños, la puntuación total de la formación de habilidades de aprendizaje aumentó en $18,55 \pm 15,87$ puntos. La diferencia final estadísticamente significativa entre la mediana de los cambios en la puntuación total en el grupo de niños de Tenoten y el grupo de placebo fue de 5 puntos. Hubo una tendencia hacia un efecto positivo de la terapia en las puntuaciones medias de las pruebas de lectura y escritura, pero la falta de distribución normal de las puntuaciones en las muestras no permitió establecer diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Durante el estudio se registraron 73 acontecimientos adversos (EA) en 42 pacientes del grupo infantil de Tenoten y 95 EA en 31 pacientes del grupo de placebo. En el grupo pediátrico de Tenoten no se produjeron NNIs graves o severos. No se observaron INs asociadas de forma fiable con el uso del medicamento del estudio, y no se registraron casos de interacción del medicamento pediátrico Tenoten con medicamentos de diferentes clases.

Conclusión. El uso de Tenoten para niños en el tratamiento de los problemas específicos de aprendizaje en niños de primaria es eficaz y seguro, bien tolerado y combinado con un alto nivel de adherencia entre los niños y sus padres.

Palabras clave: trastorno específico del desarrollo de las habilidades escolares, Tenoten para niños.

Información sobre los autores:

Zavadenko N.N. - <https://orcid.org/0000-0003-0103-7422>; correo electrónico:

zavadenko@mail.ru* Skripchenko N.V. - <https://orcid.org/0000-0001-8927-3176>

Gaynetdinova D.D. - <https://orcid.org/0000-0002-4255-9107>

Khaletskaya O.V. - <https://orcid.org/0000-0002-8531-3174>

Doronina O.B. - <https://orcid.org/0000-0002-5136-7430>

Suvorinova N. Y. - <https://orcid.org/0000-0002-6752-83>

Gaynetdinova D.D. - <https://orcid.org/0000-0002-4255-9107>Boichevskaya Y.O. - <https://orcid.org/0000-0003-4991-6653>Panteleva M.V. - <https://orcid.org/0000-0002-4099-8202>Teplyakova E.D. - <https://orcid.org/0000-0002-3585-7026>Antonova T.I. - <https://orcid.org/0000-0003-4970-0430>

* - autor responsable de la correspondencia

Cómo citar:

Zavadenko N.N., Skripchenko N.V., Gaynetdinova D.D., Khaletskaya O.V., Doronina O.B., Suvorinova N.Y., Sagutdinova E.S., Boichevskaya Y.O., Panteleva M.V., Teplyakova E.D., Antonova T.I. Developmental disorders of learning skills in children: efficacy and safety of Tenoten child according to a multicenter double-blind placebo-controlled randomized trial. *Revista de Neurología y Psiquiatría*. S.S. Korsakov. 2020;120(9):28-36. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012009128>

Trastornos del desarrollo de las habilidades académicas en los niños: la eficacia y la seguridad de Tenoten para los niños en el estudio aleatorio multicéntrico doble ciego controlado con placebo

© N.N. ZAVADENKO¹, N.V. SKRIPCHENKO², D.D. GAYNETDINOVA³, O.V. KHALETSKAYA^{4,5}, O.B. DORONINA⁶, N.YU. SUVORINOVA¹, E.SH. SAGAUTDINOVA⁷, YU. BOYCHEVSKAYA⁸, M.V. PANTELEEVA⁹, E.D. TEPLYAKOVA¹⁰, T.I. ANTONOVA¹¹

¹ universidad Nacional Rusa de Investigación Médica Pirogov, Moscú, Rusia;

²Instituto de Investigación Científica de Infecciones Infantiles de la Agencia Federal Médica y Biológica, San Petersburgo, Rusia;

³Universidad Estatal de Medicina de Kazán, Kazán, Rusia;

⁴LLC "NIJMEDKLINIKA", Nizhny Novgorod, Rusia;

⁵Universidad Médica de Investigación Privolzhsky, Nizhny Novgorod, Rusia;

⁶Universidad Médica Estatal de Novosibirsk, Novosibirsk, Rusia;

⁷Hospital Clínico Infantil de Rehabilitación de la Región de Sverdlovsk El Centro Científico y Práctico Bonum, Ekaterimburgo, Rusia;

⁸Hospital Clínico Psiquiátrico Especializado No. 1 del Ministerio de Sanidad de la Región de Krasnodar, Krasnodar, Rusia;

⁹Instituto Clínico y de Investigación Regional de Moscú ("MONIKI"), Moscú, Rusia;

¹⁰Policia Infantil de la ciudad No. 4" de Rostov del Don, Rostov del Don, Rusia;

¹¹San Petersburgo "Clínica de la ciudad de los niños No. 35", San Petersburgo, Rusia

Resumen

Objetivo. Evaluar la eficacia y la seguridad de tenoten para niños en el tratamiento de trastornos específicos del desarrollo de las habilidades académicas en niños de 1er grado.

Materiales y métodos. Doscientos cuarenta niños, de entre 7 y 9 años, (conjunto total, población de seguridad) con trastorno específico de la lectura (F81.0), trastorno específico de la ortografía (F81.1), trastorno específico de las habilidades aritméticas (F81.2), trastorno mixto de las habilidades escolares (F81.3; F81.2+F81.0, o F81.2+F81.1, o F81.2+F81.0+F81.1), diagnosticados mediante pruebas logopédicas o psicológicas (puntuaciones de 15 a 35 en las pruebas de lectura y escritura de Fotekova T.A. y Akhutina T.V.; puntuaciones de 5 a 15 en la subescala aritmética de la Escala de Inteligencia Infantil de Wechsler) fueron incluidos en el estudio. La TC se realizó en 10 centros clínicos de la Federación Rusa en 2015- 2019. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos. El primero ($n=122$) recibió tenoten para niños en una dosis de 1 comprimido 3 veces al día, al segundo ($n=118$) se le administró placebo en el mismo régimen de dosificación. Los datos clínicos de 237 niños (121 del grupo de tenoten y 116 del grupo de placebo) se utilizaron para el análisis de eficacia por intención de tratar. En el análisis por protocolo se incluyeron los datos de 220 niños (115 del grupo de tenoten y 105 del grupo de placebo). La duración del estudio fue de 12 semanas. La puntuación media de las habilidades académicas totales (lectura, ortografía y recuento) en los grupos tras 12 semanas de tratamiento se estableció como criterio de valoración primario de la eficacia.

Resultados. La puntuación media de las habilidades académicas totales aumentó en $18,55 \pm 15,87$ puntos. La diferencia total significativa entre los cambios de medias en la puntuación total en los grupos de tenoten y placebo fue de 5 puntos. Hubo una tendencia a cambios positivos en las puntuaciones medias de lectura y ortografía en las pruebas que no alcanzó significación estadística debido a la falta de distribución normal de los puntos en las muestras. Hubo 73 acontecimientos adversos (EA) en 42 pacientes del grupo de tenoten y 95 EA en 31 niños del grupo de placebo. No se registraron EA serios o graves en el grupo de tenoten. No se registró ningún EA relacionado definitivamente con el tratamiento del estudio. No se observaron interacciones farmacológicas negativas en el grupo de tenoten.

Conclusiones. Tenoten para niños es un tratamiento eficaz y seguro para los trastornos específicos del desarrollo de las habilidades académicas en niños de primaria. Tenoten para niños es bien tolerado. El tratamiento se caracteriza por un alto nivel de adherencia de los niños y sus padres a la terapia.

Palabras clave: trastornos específicos del desarrollo de las habilidades académicas, tenoten para niños.

Información sobre los autores:

Zavadenko N.N. - <https://orcid.org/0000-0003-0103-7422>; correo electrónico:

zavadenko@mail.ru* Skripchenko N.V. - <https://orcid.org/0000-0001-8927-3176>

Khaletskaya O.V. - <https://orcid.org/0000-0002-8531-3174>

Doronina O.B. - <https://orcid.org/0000-0002-5136-7430>

Suvorinova N.Yu. - <https://orcid.org/0000-0002-1783-7398>

Sagautdinova E.Sh. - <https://orcid.org/0000-0002-6752-8382>

Boichevskaya Yu.O. — <https://orcid.org/0000-0003-4991-6653>

Panteleeva M.V. - <https://orcid.org/0000-0002-4099-8202>

Tepliyakova E.D. - <https://orcid.org/0000-0002-3585-7026>

Antonova T.I. - <https://orcid.org/0000-0003-4970-0430>

* - autor correspondiente

Para citar este artículo:

Zavadenko NN, Skripchenko NV, Gaynetdinova DD, Khaletskaia OV, Doronina OB, Suvorinova NYu, Sagautdinova ESh, Boychevskaya YuO, Panteleeva MV, Tepliyakova ED, Antonova TI. Trastornos del desarrollo de las habilidades académicas en los niños: la eficacia y seguridad de Tenoten para los niños en el estudio aleatorio multicéntrico doble ciego controlado con placebo. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(9):28-36. (En ruso). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012009128>

Las dificultades específicas de aprendizaje son un grupo de trastornos caracterizados por marcadas deficiencias en la lectura, la escritura y el cálculo, en ausencia de una enfermedad neurológica grave, una discapacidad intelectual o una deficiencia visual o auditiva. El nivel de aprendizaje del niño no se corresponde significativamente con su edad cronológica o mental [1-6].

Según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) [5], los trastornos específicos del aprendizaje incluyen los trastornos de la lectura (dislexia, caracterizada por omisiones, sustituciones, distorsiones o adiciones de palabras, ritmo de lectura lento y déficit de comprensión de la lectura), Trastornos de la ortografía (trastornos de la escritura -disgrafía óptica, fonémica, ortográfica-), trastornos de la formación de habilidades aritméticas (discalculia -numeración, comprensión insuficiente de los conceptos, términos o signos aritméticos, incapacidad para aprender la tabla de multiplicación-) y trastornos mixtos de las habilidades escolares. Se ha demostrado que estos trastornos están asociados a anomalías en la formación de las funciones mentales superiores y en los procesos de procesamiento de la información cognitiva, en los que intervienen la predisposición genética y los daños durante la ontogénesis temprana de las regiones cerebrales responsables de su desarrollo [1-4, 6].

La prevalencia de los problemas de aprendizaje oscila entre el 1 y el 40% en la población general [1, 4-7]. Según M. Wiznitzer et al. [3], las dificultades específicas de aprendizaje se dan en aproximadamente el 10-20% de los escolares y su frecuencia depende de los criterios de diagnóstico, las herramientas de evaluación y el muestreo de la población.

Los trastornos específicos del aprendizaje no suelen producirse de forma aislada. Los trastornos de la lectura suelen ir acompañados de dificultades en el procesamiento de la información visual y auditiva, así como de trastornos emocionales y conductuales (1, 3-6, 8-10). Un importante factor de predisposición es el retraso en el desarrollo del habla, que a menudo conduce a una discapacidad específica de la lectura y/o a un trastorno ortográfico en el futuro. Se ha comprobado que los signos de dislexia, disgrafía y discalculia persisten en la adolescencia y la edad adulta [1, 2, 8]. Los alumnos con trastornos específicos del aprendizaje corren el riesgo de sufrir trastornos de la interacción social, como una menor competencia comunicativa y el aislamiento de los compañeros [1, 8].

Los problemas específicos de aprendizaje se diagnostican a través de la logopedia y las pruebas psicopedagógicas con la ayuda de los métodos de la medición del desarrollo intelectual (por ejemplo, la prueba de Wechsler), las pruebas Assessment of Basic Language and Learning Skills - Revised (ABLLS-R), el programa de la evaluación de

habilidades The Verbal Behavior Milestones Assessment and Placement Program (VB-MAPP), y la metodología de T.A. Fotekova y T.V. Akhutina [11 - 14].

Los enfoques terapéuticos se basan en la logopedia y los métodos de corrección neuropsicológica, junto con el uso de medicamentos neurometabólicos que mejoran las funciones cognitivas.

Cuando se detectan trastornos emocionales y conductuales, se prescriben ansiolíticos, antidepresivos e intervenciones conductuales [2, 15]. Las tácticas de tratamiento no están bien desarrolladas: la terapia se da en cursos, cuya duración se determina individualmente sobre la base de la opinión de los expertos. Por tanto, es urgente la introducción en la práctica pediátrica de medicamentos seguros y eficaces que hayan sido estudiados y evaluados.

Tenoten para niños se basa en un anticuerpo tecnológicamente procesado en alta dilución contra la proteína específica del cerebro S100. La acción de los fármacos de alta dilución se basa en su interacción de resonancia específica con la diana, que conduce a un cambio en las características conformacionales de la molécula diana [16]. Los anticuerpos en altas diluciones contra S100 no inhiben la función de la proteína específica del cerebro, sino que conducen a la modificación de su actividad [17]. El fármaco tiene un amplio espectro de actividad farmacológica combinado con un alto nivel de seguridad [18-28]. La actividad farmacológica de Tenoten para niños se basa en la capacidad de modificar la actividad funcional de la proteína S100, un componente molecular clave de complejos sistemas intracelulares que participan en la regulación de la fosforilación de las proteínas y la homeostasis del calcio, los mecanismos de proliferación y diferenciación celular, el crecimiento axonal, la inducción de la apoptosis y la atracción de leucocitos y macrófagos [29, 30]. Tenoten para niños tiene propiedades ansiolíticas, antidepresivas, nootrópicas, protectoras del estrés, antiasténicas, antiamnésicas y neuroprotectoras y acciones antihipóxicas [21].

Los ensayos clínicos (EC) han demostrado la eficacia y seguridad de Tenoten en el tratamiento de pacientes con trastornos de ansiedad, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), así como en el tratamiento de trastornos del desarrollo como consecuencia de daños perinatales en el SNC [23, 31-34].

El objetivo del estudio era investigar la eficacia y la seguridad de Tenoten en el tratamiento de los trastornos específicos del aprendizaje en los estudiantes de los grados 1-3 de primaria.

Material y métodos

Se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorio multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, de acuerdo con la Guía de Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y la Declaración de Helsinki, sobre la base de la autorización del Ministerio de Sanidad (MdS) de la Federación Rusa nº 2 53 de 20 de mayo de 15.15 de mayo en el territorio de la Federación Rusa en 10 centros clínicos durante 4 años: de 2015 a 2019. El estudio se registró en la base de datos de investigación internacional (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03159104).

Se incluyeron en el estudio alumnos de 1º, 2º y 3º grado de primaria a la edad de 7-9 años (los alumnos de primer grado se incluyeron al comienzo del segundo año académico) con quejas de dificultades escolares clasificadas por la CIE-10 [5] como trastorno específico del aprendizaje (F81), incluyendo los trastornos diagnosticados de lectura (F81.0), ortografía (F81.1), habilidades aritméticas (F81.2), trastorno mixto del aprendizaje (F81.3; trastorno que cumple simultáneamente los criterios de las subcategorías F81.2+F81.0, ya sea F81.2+F81.1 o F81.2+F81.0+F81.1), confirmados por la evaluación del neurólogo/psiquiatra y las pruebas de logopedia y psicoeducativas (15-35 puntos para la evaluación de la lectura y 15-30 puntos para la evaluación de la escritura según el T.A. Fotekova, T.V. Akhutina [11], 5-15 puntos según los resultados del subtest 3 "Aritmética" del test de Wechsler [12]).

No se incluyeron pacientes con enfermedades crónicas que afectaran a la capacidad de participar en el estudio; enfermedades infecciosas agudas; enfermedades y anomalías congénitas del sistema nervioso, los ojos y los oídos; trastornos mentales orgánicos, retraso mental de diversos grados; tartamudez, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos psicológicos generales; enfermedades metabólicas hereditarias, síndrome posconmocional, enfermedades oncológicas, trastornos cromosómicos; intolerancia a los componentes del medicamento, síndrome de malabsorción. Además, los criterios de inclusión fueron la presencia de enfermedades mentales en los padres y/o su consumo de drogas, alcohol más de 2 dosis/día. Cuatro semanas antes de la inclusión en el estudio y durante todo el periodo de terapia, los pacientes no podían utilizar los siguientes fármacos: ansiolíticos, hipnóticos y sedantes, psicoestimulantes, antiepilépticos y nootrópicos, agentes anticolinérgicos y dopaminérgicos, antihipoxantes y antioxidantes.

Se incluyeron en el estudio 240 pacientes (conjunto total) con problemas específicos de aprendizaje. La edad media de los participantes en el estudio era de 8,6±0,7 años. Los chicos fueron 144 (59,9%) y las chicas 96 (40,1%). Todos ellos fueron distribuidos aleatoriamente en 2 grupos: 122 en el grupo pediátrico de Tenoten y 118 en el grupo de placebo. La aleatorización por bloques se realizó mediante un sistema de voz interactivo automatizado basado en un generador de dígitos aleatorios. Los pacientes y los investigadores no fueron informados del tratamiento prescrito hasta después del estudio. Esta muestra se utilizó para evaluar la seguridad de la terapia del estudio (población de seguridad). Los pacientes del grupo del Tenoten para los niños recibieron el fármaco del estudio durante 12 semanas

1 comprimido 3 veces al día, los pacientes del grupo placebo durante 12 semanas en el régimen de medicamentos del estudio.

El estudio utilizó un control de placebo doble ciego.

Los comprimidos de Tenoten infantil y el placebo tenían el mismo aspecto y propiedades organolépticas, y se suministraban en envases sin información que indicara el principio activo. Los pacientes, los investigadores, el personal del centro de investigación y el equipo del patrocinador del proyecto no fueron informados de la terapia de investigación indicada (Tenoten para niños o placebo) hasta que se completó el estudio y se cerró la base de datos.

En la primera visita (visita 1, día 1), se realizó un examen clínico general (recogida de quejas e historial médico; examen objetivo con evaluación de los signos vitales - frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca y presión arterial). Los padres/adoptantes del niño recibieron una medicación y un diario para registrar los acontecimientos adversos (EA) y el uso de la terapia concomitante. Durante la visita, el médico investigador realizó un estudio de las habilidades de aprendizaje utilizando la metodología de T.A. Fotekova y T.V. Akhutina [11] y el test de Wechsler.

La metodología de T.A. Fotekova, T.V. Akhutina [11] está diseñada para detectar trastornos de la escritura y la lectura en niños de diferentes edades. Para investigar el desarrollo de las habilidades lectoras con este método, se pide a los alumnos de primer grado que lean unas palabras y a los de segundo grado que lean un texto. Se evalúan la velocidad, el método y la corrección de la lectura (para los alumnos de 1er grado), así como la comprensión del texto (para los alumnos de 2º y 3º grado). Se tienen en cuenta el número y los tipos de errores disgráficos, así como el número de errores no disgráficos. La puntuación máxima es de 45 puntos.

Subtest nº 3 "Aritmética" de la variante infantil del test de Wechsler incluye 16 ítems del curso de aritmética de la escuela primaria [12]. La subprueba evalúa la facilidad de manejo del material numérico, la corrección y el tiempo empleado en completar los ítems. La puntuación total máxima inicial de la prueba es de 16 puntos, lo que corresponde a una evaluación con una escala de 20 puntos.

Durante la visita telefónica 2 (6 semanas), el investigador preguntó a los padres sobre el estado del paciente, la presencia/ausencia de comorbilidades y la presencia/ausencia de NS en el tratamiento.

En la visita final 3 (12 semanas), el investigador repitió las pruebas para evaluar la lectura, la escritura y la aritmética mediante pruebas de logopedia y psicopedagógicas, evaluando la seguridad y el cumplimiento. El clínico completó el Índice de Impresión Global Clínica-Eficacia (CGI-EI).

Criterios de rendimiento

El criterio de eficacia primario elegido fue la puntuación media acumulada de las habilidades de aprendizaje (lectura, ortografía y aritmética) en los grupos después de 12 semanas de tratamiento en comparación con la línea de base.

Los criterios de eficacia secundarios fueron la puntuación media de la prueba del Estudio de Lectura en los grupos después de 12 semanas de tratamiento en comparación con la línea de base; la puntuación media de la prueba del Estudio de Escritura en los grupos después de 12 semanas de

tratamiento en comparación con la línea de base; puntuación media de la subprueba de Aritmética 3 (prueba Wechsler) en los grupos después de 12 semanas de tratamiento en comparación con la línea de base; proporción de niños con mejora en las puntuaciones totales en las habilidades de aprendizaje (lectura, ortografía y cálculo) en los grupos

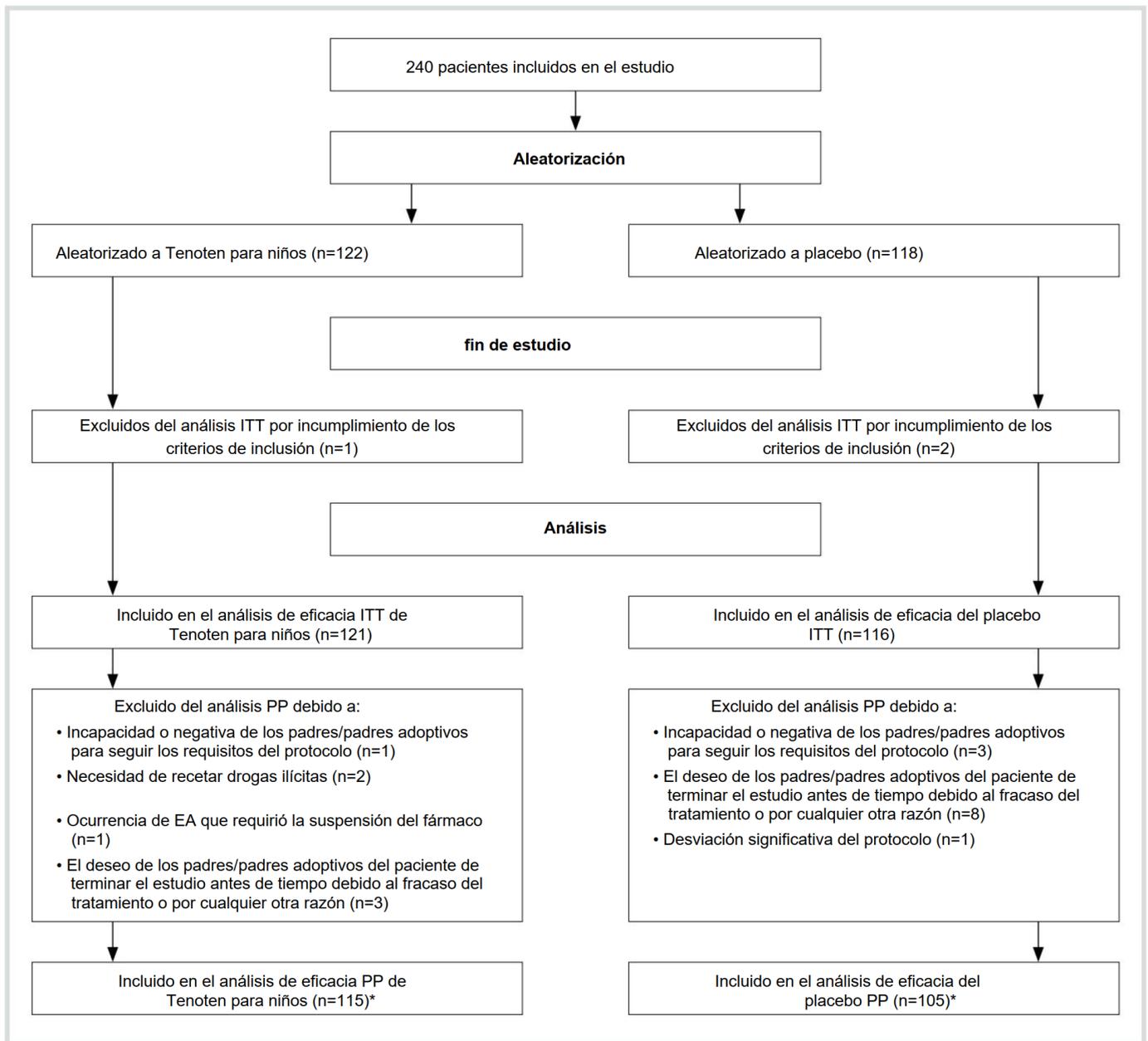


Diagrama de flujo del paciente durante un ensayo clínico.

* - en cada grupo, 1 paciente tenía dos motivos de exclusión del análisis de RR.

Diagrama de flujo del paciente.

* - un paciente tenía dos razones para ser excluido del análisis de PP.

después de 12 semanas de tratamiento en comparación con la línea de base, y las puntuaciones de la impresión clínica general al final del período de tratamiento (escala CGI-EI).

Criterios de seguridad

Los criterios de seguridad son la presencia y la naturaleza de las ENC durante la terapia, su intensidad (gravedad), la asociación con la medicación y el resultado.

Determinación del tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra para el análisis de eficacia se estimó utilizando las siguientes reglas y supuestos: la potencia de los criterios estadísticos se fijó en el 80%; la probabilidad de error del primer tipo se fijó en <5%; los criterios estadísticos utilizados fueron bidireccionales; el cálculo del tamaño de la

muestra agregada se basó en suposiciones sobre los efectos esperados basados en el criterio principal de eficacia. Teniendo en cuenta los datos estadísticos presentados y el posible abandono de al menos el 30% de los pacientes durante el proceso de cribado y durante el estudio por diversas razones, el tamaño sugerido de cada grupo (Tenoten infantil/placebo) fue de 132 pacientes (264 pacientes totales en los dos grupos).

El seguimiento reveló que 3 pacientes se incluyeron incorrectamente en el estudio porque no cumplían los criterios de inclusión. Con la excepción de estos tres pacientes, todos los demás ($n=237$) formaron una muestra para el análisis estadístico completo; se realizó la intención de tratamiento (ITT) en esta muestra ($n=121$, grupo de Tenoten pediátrico; $n=116$, grupo de placebo), "intención de tratar", análisis de eficacia.

Los datos de otros 17 pacientes no se incluyeron en el estudio por protocolo (PP, "por protocolo") debido al deseo de los padres de terminar el estudio antes de tiempo o al no tener la capacidad de seguir los requisitos del protocolo. Por lo tanto, el número de pacientes que recibió el tratamiento completo fue de 220, incluidos 115 en el grupo pediátrico de Tenoten y 105 en el grupo de placebo.

En la figura se muestra un diagrama de flujo del movimiento del paciente a través del ensayo clínico.

El estudio fue aprobado por el Consejo de Ética del Ministerio de Salud de Rusia (extracto del acta nº 101, del 07 de abril de 2015) y por los comités de ética locales de los centros médicos. Antes de la inclusión en el estudio, los padres/adoptantes de los pacientes fueron informados sobre el TC y firmaron un formulario de consentimiento informado.

Se utilizaron métodos estándar de análisis de frecuencia para el procesamiento de datos: la prueba exacta de Fisher y una modificación de la prueba de comparaciones múltiples de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH χ^2); el análisis de las variables continuas se realizó mediante la prueba no paramétrica de Wilcoxon y el análisis de la mediana de una vía χ^2 , ya que todas las variables analizadas no se distribuían normalmente según la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk; El análisis multivariante se realizó mediante el análisis de la varianza para medidas repetidas (Repeated Measures ANOVA, PROC MIXED). Se utilizó el método de Holm (PROC MULTTEST) como control de la pluralidad. El procesamiento de los datos y todos los cálculos estadísticos de este protocolo se realizaron con el paquete estadístico SAS-9.4.

Resultados

Los datos demográficos, clínicos y de eficacia del tratamiento se presentan además según el análisis ITT, ya que los datos del análisis RR fueron similares.

Los pacientes del grupo infantil de Tenoten y del grupo de placebo no difirieron en las características demográficas y en las medidas de referencia de las pruebas de habilidades de aprendizaje (véase la tabla).

Se detectaron comorbilidades en el 28,1% del grupo de niños de Tenoten y en el 36,2% del grupo de placebo ($p=0,211$). Se diagnosticaron trastornos del sistema nervioso (síndrome de tipo neurosis, síndrome de distonía vascular vegetativa, cefalea, síndrome cerebrastrénico, síndrome de ansiedad asténica) en el 18,2% y el 21,6% de los niños; trastornos neuropsiquiátricos como el TDAH, la enuresis, el insomnio, los tics simples - en el 8,3 y el 10,3%; enfermedades oculares - en el 7,4 y el 8,6%; enfermedades infecciosas - en el 4,1 y el 5,2%; enfermedades respiratorias - en el 2,5 y el 4,3%; enfermedades congénitas y hereditarias

enfermedades (pequeñas anomalías del corazón, los riñones y los huesos) en el 3,3 y el 3,4%; trastornos musculoesqueléticos en el 4,1 y el 4,3% de los niños, respectivamente.

Para el tratamiento de las comorbilidades y las infecciones intercurrentes durante las 12 semanas del estudio, el 35,5% de los pacientes del grupo de niños de Tenoten y el 28,4% de los pacientes del grupo de placebo recibieron medicamentos de diferentes grupos farmacológicos, incluidos los antitusígenos y los fármacos para los resfriados y las enfermedades de la garganta, preparados nasales, antisépticos, antihistamínicos, antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos, medicamentos antivirales, antibacterianos, antidiarreicos, antiinflamatorios intestinales y antimicrobianos, tratamiento de enfermedades respiratorias obstructivas.

Resultados de la evaluación del rendimiento

Criterio principal

La puntuación total media de las habilidades de aprendizaje (la puntuación total de las pruebas que evalúan la lectura, la ortografía y la aritmética) en los grupos en 12 semanas de tratamiento en comparación con el estado inicial aumentó de $61,39 \pm 12,04$ a $79,94 \pm 18,22$ en el grupo de niños de Tenoten (en comparación con $60,46 \pm 11,04$ y $74,56 \pm 18,75$ en el grupo de placebo, respectivamente). Como resultado del tratamiento de Tenoten para niños, la puntuación acumulada cambió en $18,55 \pm 15,87$ en comparación con $14,10 \pm 15,86$ en el grupo de placebo. Hubo una diferencia final estadísticamente significativa entre las medianas de los cambios en la puntuación total (criterio no paramétrico de Wilcoxon $p=0,0113$).

La evaluación de la eficacia del criterio de valoración primario demostró la superioridad de Tenoten Infantil sobre el Placebo en el tratamiento de los problemas específicos de aprendizaje en los niños. Los resultados de las pruebas muestran una mejora en la lectura, la ortografía y el cálculo en los alumnos tratados con Tenoten Infantil durante 12 semanas.

Criterios secundarios

La puntuación media de la prueba "Estudio de las habilidades de lectura" aumentó a $34,96 \pm 6,66$ tras 12 semanas de administración de Tenoten en comparación con la puntuación inicial ($33,66 \pm 7,7$ en el grupo de placebo). Así, el aumento de la puntuación media en el grupo de niños de Tenoten fue de $7,27 \pm 6,32$ frente a $5,91 \pm 5,99$ en el grupo de placebo. El análisis estadístico no reveló diferencias significativas entre los grupos (criterio no paramétrico de Wilcoxon $p=0,0608$).

La puntuación media de la prueba de habilidades de escritura tras el tratamiento con Tenoten Infantil mejoró en $10,17 \pm 13,02$ (de $22,56 \pm 7,53$ a $32,73 \pm 13,69$), en el grupo

Resultados de las pruebas de aptitudes académicas de referencia y datos demográficos

Indicador (M \pm SD)	Grupo Tenoten para niños (n=121)	Grupo de placebo (n=116)	Credibilidad
Edad, años	8,5 \pm 0,7	8,6 \pm 0,6	***p=0,5605
Niños, n (%)	72 (59,5)	70 (60,3)	**p=0,8950
Puntuación total de las habilidades de aprendizaje	61,39 \pm 12,04	60,46 \pm 11,04	*p=0,52
Prueba de capacidad de lectura, puntos	27,69 \pm 6,52	27,76 \pm 6,16	*p=0,98
Prueba de conocimientos de escritura, puntos	22,56 \pm 7,53	21,59 \pm 7,48	*p=0,32
Prueba aritmética, puntos	11,14 \pm 2,24	11,1 \pm 2,27	*p=0,86

Nota. Datos ITT, * - análisis Wilcoxon, ** - análisis χ^2 , *** - análisis de la mediana.

Nota. Datos ITT, Media \pm SD: valor medio y desviación estándar, *: prueba de Wilcoxon, **: prueba de χ^2 , ***: prueba de la mediana.

placebo en $7,50 \pm 13,49$ (de $21,59 \pm 7,78$ a $29,09 \pm 14,58$). No hubo diferencias significativas entre los grupos (prueba no paramétrica de Wilcoxon $p=0,0824$).

La puntuación media de la subprueba aritmética del test de Wechsler cambió ligeramente de $11,14 \pm 2,24$ a $12,26 \pm 2,80$ en el grupo de niños de Tenoten en comparación con $11,10 \pm 2,27$ y $11,80 \pm 2,73$ en el grupo de placebo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (criterio no paramétrico de Wilcoxon $p=0,2391$).

El porcentaje de niños con mejora en la puntuación total de las habilidades de aprendizaje (lectura, ortografía y aritmética) después de 12 semanas de tratamiento en el grupo de niños de Tenoten fue del 85,1%, lo que fue significativamente mayor que en el grupo de placebo (69,0%) (prueba exacta de Fisher $p=0,0033$).

El análisis de los resultados del criterio de valoración secundario mostró que el uso de Tenoten durante 12 semanas dio lugar a una mejora de las habilidades de lectura, escritura y cálculo en los alumnos de 1º, 2º y 3º grado de primaria. El valor medio del índice de eficacia de los niños de Tenoten fue significativamente superior al del placebo cuando se evaluó mediante la escala CGI-EI ($2,36 \pm 0,87$ frente a $1,98 \pm 0,83$; criterio no paramétrico de Wilcoxon $p=0,0012$). Este resultado indica la eficacia de Tenoten infantil en la terapia de trastornos específicos del desarrollo de las habilidades de aprendizaje, según los médicos-investigadores.

Resultados de la evaluación de la seguridad

Los signos vitales estaban dentro del rango de edad para todos los participantes antes y después del tratamiento.

En el estudio, se observaron 73 CN en 42 pacientes del grupo de Tenoten pediátrico y 95 CN en 31 pacientes del grupo de placebo ($p=0,207$). La frecuencia de las NT no difiere entre los dos grupos.

En el grupo de niños de Tenoten, la gravedad de la mayoría (78,4%) de las NT fue leve (frente al 82,1% en el grupo de placebo), el 21,6% de las NT fueron de grado medio (frente al 16,8% en el grupo de placebo). En el grupo de Tenoten infantil, no se detectaron NNI graves ni acontecimientos adversos (EA) graves. En el grupo de placebo, se detectaron 2 AINE, incluyendo 1 AINE grave. El 75,7% de los NNI no estaban relacionados con el uso de Tenoten infantil, el 9,5% de los casos tenían una probabilidad baja, el 13,5%, posible, y el 1,4%, probable (dermatitis alérgica). No se observaron NTs asociados preliminarmente con el uso del medicamento del estudio. No se registraron casos de interacción entre el medicamento pediátrico Tenoten y los medicamentos de diferentes clases utilizados como terapia complementaria durante el tratamiento. El tratamiento fue bien tolerado por los pacientes, lo que también dio lugar a una alta adherencia al tratamiento (el índice medio de cumplimiento fue cerca de 100%).

Conclusión

Los trastornos específicos del aprendizaje tienen una alta frecuencia de aparición en la población. Los trastornos de la lectura, la escritura y el cálculo aparecen por primera vez en la edad escolar, pero en muchos casos persisten en la adolescencia y la edad adulta, y se acompañan de trastornos emocionales y de comportamiento y de adaptación escolar, social y profesional.

Estrategias de tratamiento para los trastornos de las habilidades escolares no están bien desarrolladas y por eso se vuelve muy actual el uso de medicamentos eficaces y seguros, estudiados de acuerdo con los principios de la medicina basada en la evidencia, en la práctica pediátrica es de especial relevancia.

En este estudio, se logró un aumento significativo en la puntuación total de las habilidades de aprendizaje según las pruebas exhaustivas de los estudiantes de los grados 1 a 3 que tomaron Tenoten durante 12 semanas. El uso de Tenoten, que tiene propiedades nootrópicas, neuroprotectoras y antihipóxicas, permitió conseguir una mejora significativa de las habilidades de lectura, escritura y cálculo en el 85% de los niños tras la terapia. Los resultados de la evaluación de la eficacia del CGI-EI han demostrado la viabilidad del uso del fármaco en el tratamiento de problemas específicos de aprendizaje, según los médicos-investigadores. Puede observarse una tendencia hacia un efecto positivo de la terapia en los valores medios de las puntuaciones de las pruebas de lectura y escritura, pero el patrón de distribución de las puntuaciones en las muestras no permitió establecer diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Los resultados son coherentes con los datos publicados anteriormente sobre la eficacia del fármaco en el tratamiento de los trastornos del desarrollo del habla [34] y del TDAH [31] en niños. La inclusión de Tenoten en la terapia compleja de los niños con patología del habla en el contexto de las consecuencias de las lesiones perinatales del SNC ha mejorado significativamente el estado del habla expresiva ha aumentado el volumen y la amplitud de los movimientos de los órganos de articulación, el nivel de formación de la estructura silábica de las palabras. Se observó una tendencia positiva en el estado del discurso impresivo, el nivel de estabilidad de la atención, el volumen de la memoria y el control emocional [34]. Se sabe que el éxito de la educación escolar depende de no sólo depende del desarrollo suficiente del habla, sino también del desarrollo de los componentes y funciones de la atención. La eficacia clínica de la terapia con Tenoten en niños con TDAH durante 3 meses se confirmó en un ensayo aleatorio doble ciego controlado con placebo [31]. Así, el efecto de Tenoten para niños fue superior al del placebo en todas las subescalas de la escala de Conners. En el grupo de niños tratados con Tenoten infantil, la reducción de los síntomas en la escala de hiperactividad fue del 41,9% (frente al 25,5% en el grupo de placebo), del comportamiento opositor - 28,6% (frente al 18,6%), del deterioro cognitivo - 27,8% (frente al 11,4%). Por lo tanto, el efecto positivo de Tenoten niño fue evidente no sólo en los indicadores de comportamiento, sino también en la esfera cognitiva y en las funciones de atención.

El presente estudio demostró que el fármaco pediátrico Tenoten no tiene efectos adversos en las funciones vitales. Durante las 12 semanas de tratamiento, no hubo SNIs ni NSCs significativamente asociados al fármaco, y la incidencia de NSCs no graves en el grupo principal no fue significativamente diferente cuando se comparó con el grupo placebo. Durante el estudio, no hubo ningún caso de interacción negativa de Tenoten infantil con medicamentos de diferentes clases, lo que indica la alta seguridad del fármaco.

Los resultados del análisis de seguridad de Tenoten para niños en los IC son coherentes con la buena tolerabilidad de fármaco en estudios anteriores con niños de diferentes edades con trastornos del habla, trastornos de ansiedad y TDAH [31, 32, 34].

Los resultados de este estudio sugieren que el uso de Tenoten para niños en el tratamiento de los problemas específicos de aprendizaje en niños de primaria es eficaz y seguro, bien tolerado y combinado con un alto nivel de adherencia de los niños y sus parientes a la terapia.

Las ventajas del estudio son un diseño aleatorio controlado a doble ciego, la comparación con el placebo, el estudio de la eficacia en el tratamiento de una amplia gama de problemas de aprendizaje, el tamaño suficiente de la muestra y la homogeneidad en la demografía y la base clínica. Una posible limitación de la IC es el uso de la metodología doméstica de T.A. Fotekova y T.V. Akhutina, que no está aprobada internacionalmente y no ha sido validada en otros países, como herramienta de diagnóstico.

Otra limitación relativa de esta IC puede ser la duración del tratamiento de 12 semanas. Por ejemplo, los resultados de los ensayos internacionales a doble ciego y controlados con placebo de 8 a 12 semanas de tratamiento con piracetam han mostrado mejoras en la velocidad y la precisión de la lectura, así como en la memoria auditiva verbal en niños con dislexia. En lo que respecta a la comprensión lectora, el efecto positivo del piracetam fue evidente tras una terapia más prolongada de 20 a 36 semanas [35]. En general, la terapia para los trastornos específicos del aprendizaje debe ser exhaustiva y prolongada debido a la naturaleza bastante persistente de la deficiencia. Por lo tanto, es razonable esperar que se consigan resultados más significativos después de varios cursos de terapia farmacológica. Sin embargo, la duración de la terapia de 12 semanas también

puede considerarse válida y permite realizar algunos progresos en cuanto a los indicadores de competencias de aprendizaje, como confirman los resultados de la IC.

Por lo tanto, el uso de Tenoten durante 12 semanas conlleva un aumento significativo del grado de competencias educativas según las pruebas exhaustivas de los alumnos de 1º a 3º grado de primaria. Se observó una mejora significativa en las habilidades de lectura, escritura y cálculo tras 12 semanas de administración de Tenoten en el 85% de los niños, que es significativamente mayor que la del placebo ($p=0,0033$). La eficacia de Tenoten infantil en el tratamiento de los trastornos específicos del desarrollo de las habilidades de aprendizaje se confirma con un alto índice de eficacia en la escala CGI- EI. El tratamiento con Tenoten infantil durante 12 semanas es bien tolerado y se combina con un alto nivel de adherencia de los niños y sus padres a la terapia.

El ensayo clínico se realizó con el apoyo financiero de la NPF "Materiala Medica Holding" LLC. N.N. Zavadenko, N.V. Skripchenko, D.D. Gaynetdinova, O.V. Khaletskaya, O.B. O. Boichevskaya, M.V. Panteleeva, E.D. Teplyakova, T.I. Antonova recibieron becas de investigación de la NPF

"El estudio fue realizado por Materia Medica Holding para llevar a cabo un ensayo clínico.

El ensayo clínico contó con el apoyo financiero de la empresa OOO NPF MATERIA MEDICA HOLDING. N.N. Zavadenko, N.V. Skripchenko, D.D. Gaynetdinova, O.V. Khaletskaya, O.B. Doronina, N.Yu. Suvorinova, E.SH. Sagautdinova, Yu.O. Boychevskaya, M.V. Panteleeva, E.D. Teplyakova, T.I. Antonova recibieron la beca de investigadores de OOO NPF MATERIA MEDICA HOLDING para realizar el ensayo clínico descrito en el artículo.

LITERATURA/REFERENCIAS

- Venar C., Kerig P. *Developmental Psychopathology of Childhood and Adolescence*. San Petersburgo: Prime-Eurosnack, 2007;670. Venar Ch, Kerig P. *Developmental Psychopathology: From Infancy Through Adolescence: trans. del inglés* St. Petersburg: Prime Euroznak, 2007;670. (En ruso).
- Aleksandrovsky Y.A., Nezanov N.G. *Psychiatry: A National Handbook*. 2ª ed. revisada y complementada. M: GEOTAR-Media, 2020;1008. Aleksandrovskij Y.A., Nezanov N.G. *Psikhiatrija: nacional'noe rukovodstvo*. 2 ed. pererab. i dop. M: GEOTAR-Media. 2020;1008. (En ruso).
- Wiznitzer M, Scheffel DL. *Dificultades de aprendizaje*. En: Ronald B. David, editor. *Neurología del niño y del adolescente: Blackwell's neurology and psychiatry access series*. 2ª ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2005;511-523.
- Handler SM, Fierson WM. Sección de Oftalmología; Consejo de Niños con Discapacidades; Academia Americana de Oftalmología; Asociación Americana de Oftalmología Pediátrica y Estrabismo; Asociación Americana de Ortistas Certificados. *Dificultades de aprendizaje, dislexia y visión*. *Pe- diatría*. 2011;127(3):e818-e856. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3670>
- CIE-10 - *Clasificación Internacional de Enfermedades (10ª revisión). Clasificación de los trastornos mentales y del comportamiento. Criterios de diagnóstico de la investigación*. San Petersburgo, 1994;208. CIE-10 - *La Clasificación Internacional de Enfermedades. La Clasificación de los Trastornos Mentales y del Comportamiento*. Investigación y criterios de diagnóstico. San Petersburgo: OMS, 1994;208 (En ruso).
- McDowell M. *Dificultades específicas de aprendizaje*. *Revista de pediatría y salud infantil*. 2018;54(10):1077-1083. <https://doi.org/10.1111/jpc.14168>
- Zablotsky B, Black LI, Maenner MJ, Schieve LA, Danielson ML, Bitsko RH, Blumberg SJ, Kogan MD, Boyle CA. Prevalencia y tendencias de la discapacidad de los niños en los Estados Unidos: 2009-2017. *Pediatría*. 2019;144(4):34-38. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-0811>
- Maklakov A.G. *Psicología general*. SPb: Peter. 2008;583. Maklakov AG. *Obshhaja psikhologija*. SPb: Piter, 2008;583. (En ruso).
- Morsanyi K, van Bers BMCW, McCormack T, McGourty J. Prevalencia de los trastornos específicos del aprendizaje de las matemáticas y comorbilidad con otros trastornos del desarrollo en niños de edad escolar. *Revista británica de psicología*. 2018;109(4):917-940. <https://doi.org/10.1111/bjop.12322>
- Swaiman KF. *Dificultades de aprendizaje no verbales y trastornos asociados*. En: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, Finkel RS, Gropman AL, Pearl PL, Shevell M, eds. *Swaiman's Pediatric Neurology*. 6ª ed. Philadelphia: Elsevier, 2017;e1070-e1078
- Fotekova T.A., Akhutina T.V. *Diagnóstico de los trastornos del habla de los escolares mediante métodos neuropsicológicos*. Un manual para logopedas y psicólogos. MOSCÚ: ARCTI, 2002;136. Fotekova TA, Akhutina TV. *Diagnostika rechevyh narushenij shkol'nikov s ispol'zovaniem nejropsihologicheskikh metodov: Posobie dlja logopedov i psikhologov*. M.: ARKTI, 2002;136. (En ruso).
- Wechsler D. *The Wechsler intelligence scale for children - fourth edition*. London: Pearson Assessment, 2004.
- Semenovich M.L., Manelis N.G., Haustov A.V., Kozorez A.I., Morozova E.V. Descripción de un método para evaluar las habilidades básicas de habla y aprendizaje. *Autismo y trastornos del desarrollo*. 2015;13(3):30-10. Semenovich ML, Manelis NG, Khaustov AV, Kozorez AI, Morozova EV. Descripción de la Evaluación de las Capacidades Básicas de Lenguaje y Aprendizaje Re-visitada (ABLLS-R). *Autismo y trastornos del desarrollo*. 2015;13(3):30-10. (En ruso). <https://doi.org/10.17759/autdd.2015130301>

14. Sundberg ML. *VB-MAPP Verbal Behavior Milestones Assessment and Placement Program: A Language and Social Skills Assessment Program for Children with Autism Or Other Developmental Disabilities: Guide*. California: AVB Press, 2008;239.
15. Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano. ¿Cuáles son los *t r a t a m i e n t o s* para los problemas de aprendizaje? [Internet]. Acceso a los datos 20.05.2020 <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/learning/conditioninfo/treatment>
16. Epstein O. La hipótesis de la homeostasis espacial. *Simetría*. 2018;10(4):103. <https://doi.org/10.3390/sym10040103>
17. Epstein O.I. *Recaída-actividad (una perspectiva moderna sobre la homeopatía y la no homeopatía)*. Moscú: RAMS Press, 2017;48.
Epstein OI. Reliz-aktivnost' (sovremennj vzglad' na gomeopatiju i ne-gomeopatiju). M.: Izdatel'stvo RAMN, 2017;48. (En ruso).
18. Voronina T.A., Molodavkin G.M., Borodavkina M.V., Heifetz I.A., Dugina Y.L., Sergeeva S.A. Efectos nootrópicos y antiamnésicos de Tenoten niños en ratas inmaduras. *Boletín de Biología y Medicina Experimental*. 2009;148. Anexo 1:164-166. Voronina TA, Molodavkin GM, Borodavkina MV, Kheifets IA, Dugi- na YuL, Sergeeva SA. Efectos nootrópicos y antiamnésicos de Tenoten (formulación pediátrica) en crías de rata inmaduras. *Boletín de Biología y Medicina Experimental*. 2009;148. Suppl. 1:164-166. (En ruso).
19. Meshcheryakov A.F. Propiedades antidepressivas de los anticuerpos contra la serotonina, contra la proteína específica del cerebro S100 y contra el péptido delta-sueño. *Boletín de Biología y Medicina Experimental*. 2002; Appl. 4:23-25. Meshcheryakov AF. Propiedades antidepressivas de los anticuerpos contra la serotonina, la proteína S100 específica del cerebro y el péptido inductor del sueño delta. *Boletín de Biología y Medicina Experimental*. 2003; Suplemento 1:23-25. (En ruso).
20. Pankova T.M., Starostina M.V., Shtark M.B., Epstein O.I. Efecto neuroprotector de dosis ultrabajas de anticuerpos contra la proteína S100 en el cultivo de neuroblastomas bajo privación de oxígeno y glucosa. *Boletín de Biología y Medicina Experimental*. 2007;144(9):260-264.
Pankova TM, Starostina MV, Shtark MB, Epstein OI. Efecto neuroprotector de dosis ultrabajas de anticuerpos contra la proteína S100 en cultivos de neuroblastoma durante la privación de oxígeno y glucosa. *Boletín de Biología y Medicina Experimental*. 2007;144(9):260-264. (En ruso).
21. Hakimova G.R., Voronina T.A., Dugina Y.L., Ertuzun I.A., Epstein O.I. Espectro de los efectos farmacológicos de los anticuerpos contra la proteína S100 en forma activa de liberación y mecanismos de su realización. *Revista de Neurología y Psiquiatría. S.S. Korsakov*. 2016;116(4):100-113.
Khakimova GR, Voronina TA, Dugina YuL, Ertuzun IA, Epshtein OI. Efectos farmacológicos de los anti-S100 en forma de liberación activa y mecanismos de su realización. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(4):100-113. (En ruso). <https://doi.org/10.17116/jnevro201611641100-113>
22. Heifetz I.A., Dugina Y.L., Voronina T.A., Molodavkin G.M., Martyshev-Poklad A.V., Sergeeva S.A., Epstein O.I. Participación del sistema serotoninérgico en el mecanismo de acción de los anticuerpos contra la proteína S-100 en dosis ultrabajas. *Boletín de Biología y Medicina Experimental*. 2007;143(5):535-537.
Kheifets IA, Dugina YuL, Voronina TA, Molodavkin GM, Martyshev-Poklad AV, Sergeeva SA, Epstein OI. Implicación del sistema serotoninérgico en el mecanismo de acción de los anticuerpos de dosis ultrabajas contra la proteína S-100. *Boletín de Biología y Medicina Experimental*. 2007;143(5):535-537. (En ruso).
23. Akarachkova E.S., Blinov D.V., Kotova O.V., Travnikova E.V., Tsareva E.V. Estrés y ansiedad en los niños: causas y métodos de corrección. *Farmateca*. 2018;1(354):28-35.
Akarachkova ES, Blinov DV, Kotova OV, Travnikova EV, Tsareva EV. Estrés y ansiedad en los niños: causas y métodos de corrección. *Farmateca*. 2018;1(354):28-35. (En ruso).
24. Bovbel I.E., Mukalova O.A., Horlikova O.A., Efimenko S.E. Posibilidades actuales de una terapia eficaz de los tics transitorios en la infancia con dosis ultrabajas de anticuerpos contra la proteína específica del cerebro S-100. *Pediatría. Europa del Este*. 2016;4(1):191-199. Bovbel IE, Mukalova OA, Horlikova OA, Efimenko SE. Uso de dosis ultrabajas de anticuerpos contra la proteína específica del cerebro S-100 en la terapia eficaz de los tics transitorios en los niños. *Pediatría. Europa del Este*. 2016;4(1):191-199. (En ruso).
25. Keshishyan Ye.S., Bykova O.V., Borisova M.N., Minaycheva L.I., Chernaya N.L., Panteleeva M.V., Sagutdinova E.S., Perminova O.A., Panina O.S., Romanova T.A, Gainetdinova D.D. Terapia de las consecuencias de las lesiones perinatales del sistema nervioso central: resultados de un ensayo clínico aleatorio multicéntrico doble ciego controlado con placebo de una forma de dosificación líquida de Tenoten para niños. *Revista de Neurología y Psiquiatría. S.S. Korsakov. Temas*

- Keshishyan ES, Bykova OV, Borisova MN, Minaycheva LI, Chernaya NL, Panteleeva MV, Sagutdinova ESh, Perminova OA, Panina OS, Romano-va TA, Gaynetdinova DD. Therapy of perinatal brain injury outcomes: results of a multicenter double-blind placebo-controlled randomized study of Tenoten for children (liquid dosage form). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(7):33-39. (En ruso).
<https://doi.org/10.17116/jnevro201911907233>
26. Kovaleva A.M., Polevichenko E.V. Posibilidades de corrección del desarrollo del habla en niños con la inclusión de Tenoten en el esquema de tratamiento. *Médico jefe. Neurología*. 2010;1(20):28-29.
Kovaleva AM, Polevichenko EV. Vozmozhnosti korrekcii recevogo razviti- ja u detei s vkljucheniem v shemu lechenija preparata Tenoten. *Glavnyj vrach. Nevrologija*. 2010;1(20):28-29. (En ruso).
 27. Lobov M.A., Borisova M.N., Osipova O.V., Panteleeva M.V., Tarakanova T.Yu. Monoterapia con el fármaco Tenoten para niños con síndrome de distonía vegetativa. *Pediatría. Diario im. G.N. Speransky*. 2008; 87(5):107-109.
Lobov MA, Borisova MN, Osipova OV, Panteleeva MV, Tarakanova TYu. Monoterapia mediante el preparado Tenoten para niños en casos de dis- tensión autonómica. *Pediatría. La revista lleva el nombre de G.N. Speransky*. 2008;87(5):107-109. (En ruso).
 28. Tarasova O.N., Shalimov V.F. Experiencia del uso del medicamento Tenoten para niños en la terapia de los trastornos del desarrollo de las habilidades de aprendizaje en los niños. *Farmacoterapia eficaz*. 2015;1:4-12
Tarasova ON, Shalimov VF. Experiencia del uso de Tenoten para niños en la terapia de los trastornos del aprendizaje en niños. *Farmacoterapia eficaz*. 2015;1:4-12. (En ruso).
 29. Donato R. S-100: una familia multigénica de proteínas moduladas por el calcio del tipo EF-hand con papeles funcionales intracelulares y extracelulares. *Int. J. Bio- chem. Celular. Biol*. 2001;33:637-668.
[https://doi.org/10.1016/s1357-2725\(01\)00046-2](https://doi.org/10.1016/s1357-2725(01)00046-2)
 30. Hyden H, Cupello A, Palm A. Efecto del suero anti-S-100 sobre la permeabilidad de los iones ^{36}Cl a través de la membrana plasmática de las neuronas de Deiters. *Cell Mol Neurobiol*. 1987;7(4):439-445.
 31. Zavadenko N.N., Suvorinova N.Y. Tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad con Tenoten Niños: resultados de un ensayo aleatorio doble ciego controlado con placebo. *Farmacoterapia eficaz. Neurología*. 2010;19:42-47. Zavadenko NN, Suvorinova NYu. Tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad con Tenoten para niños: resultados de un ensayo aleatorio doble ciego controlado con placebo. *Farmacoterapia eficaz. Neurología*. 2010;19:42-47. (En ruso).
 32. Zavadenko N.N., Simashkova N.V., Vakula I.N., Suvorinova N.Y., Balakireva E.E., Lobacheva M.V. Posibilidades modernas de farmacoterapia de los trastornos de ansiedad en niños y adolescentes. *Revista de Neurología y Psiquiatría. S.S. Korsakov*. 2015;115(11):33-39. Zavadenko NN, Simashkova NV, Vakula IN, Suvorinova NYu, Balakire- va EE, Lobacheva MV. Posibilidades actuales en la farmacoterapia de los trastornos de ansiedad en niños y adolescentes. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(11):33-39. (En ruso).
<https://doi.org/10.17116/jnevro201511511133-39>
 33. Kheyfets I, Chutko L, Surushkina S, Dugina J, Kachanova M, Sergeeva S, Epstein O. Eficacia clínica de Tenoten para niños en el tratamiento del déficit de atención e hiperactividad. *Psiquiatría europea*. 2010;25(1):429. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(10\)70425-9](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(10)70425-9)
 34. Diakonova E.N., Shalimov V.F. Eficacia del tenoten infantil en los trastornos motores y del habla en niños que han sufrido lesiones perinatales del sistema nervioso central. *Revista de Neurología y Psiquiatría. S.S. Korsakov*. 2016;116(4):17-30.
Dyakonova EN, Shalimov VF. La eficacia de tenoten para niños en el tratamiento de los trastornos motores y del habla en niños con daños perinatales del sistema nervioso central. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(4):17-30. (En ruso).
<https://doi.org/10.17116/jnevro20161163-217-30>
 35. Zavadenko N.N., Rumyantseva M.V. Dislexia: mecanismos de desarrollo y principios de tratamiento. *Revista rusa de neurología pediátrica*. 2008;3(1):3-9. Zavadenko NN, Roumyantseva MV. Dislexia: mecanismos subyacentes y principios de tratamiento. *Revista rusa de neurología infantil*. 2008;3(1):3-9. (En ruso).

Recibido el 06.07.2020