

VALORACIÓN DEL COCIENTE THETA/BETA EN EL ELECTROENCEFALOGRAMA CUANTIFICADO DE LOS TRASTORNOS POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD

PEDRO ORTIZ, FERNANDO MULAS, ANTONIO SÁNCHEZ, RUBÉN GANDÍA,
MILDRED T ROJAS, ALBERTO PASCUAL

Instituto Valenciano de Neurología Pediátrica (INVANEP), Valencia, España

Resumen El cociente Theta-Beta (T/B) del electroencefalograma cuantificado (EEGQ) de los pacientes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) constituye una variable del EEG característica del trastorno primario con una precisión global del 89%. El objetivo de este estudio es medir el cociente T/B de una población de con TDAH y los efectos del tratamiento farmacológico con psicoestimulantes y no psicoestimulantes sobre el cociente T/B. La muestra estaba formada por 85 sujetos de entre 6 y los 18 años (68 niños y 17 niñas) con el diagnóstico de TDAH de subtipo inatento y combinado, según los criterios del DSM-V. Se les realizó un EEGQ con medición del cociente T/B antes y después de 6 meses de tratamiento con fármacos psicoestimulantes y no psicoestimulantes. Se compararon ambos grupos mediante la prueba de rangos con signo de Wilcoxon para muestras relacionadas. En el 86% de los casos el cociente T/B fue elevado respecto de los valores normales para la edad. La reducción en el cociente T/B fue significativa en el grupo tratado con psicoestimulantes aunque la reducción con los no psicoestimulantes no fue significativa. En conclusión, se confirma la elevación del cociente T/B en los pacientes con TDAH. Los fármacos psicoestimulantes disminuyen de forma significativa el cociente T/B elevado en los pacientes con TDAH tras 6 meses de tratamiento.

Palabras clave: déficit de atención e hiperactividad, electroencefalograma cuantificado, cociente Theta-Beta, psicoestimulantes, no-psicoestimulantes

Abstract *Measurement of the theta/beta ratio with the quantified electroencephalogram in attention-deficit hyperactivity disorders.* Theta-Beta (T / B) ratio of the quantified electroencephalogram (EEGQ) in patients with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) constitutes a characteristic EEG variable of the primary disorder with an overall accuracy of 89%. The objective of this study was to measure the T/B ratio in a sample of patients with ADHD and the effects of the treatment with psychostimulants and non-psychostimulants on the T/B ratio. The sample consisted of 85 children between 6 and 18 years (68 males and 17 females) with the diagnosis of the inattentive and combined subtype of ADHD, according to the criteria of the DSM-V. An EEGQ was performed with measurement of the T/B ratio before and after 6 months of treatment with psychostimulant and non-psychostimulant drugs. Both groups were compared using the Wilcoxon signed range test for related samples. The results showed that 86% of the cases had a T/B ratio above the normal values for the age of them. The reduction in the T/B ratio was statistically significant in the group of patients treated with psychostimulants. The reduction of non-psychostimulants was not significant. In conclusion, we confirmed the high T/B ratio in patients with ADHD. Psychostimulant drugs decrease the elevated T/B ratio in patients with ADHD after 6 months of treatment.

Key words: attention deficit hyperactivity disorder, Theta-Beta ratio, quantified electroencephalogram, psychostimulants, non-psychostimulants

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es un síndrome que afecta a un 5% de la población. Su diagnóstico se basa en una estimación clínica de la cuantía de la atención, la hiperactividad y la impulsividad. Esta cuantificación es una apreciación subjetiva que depende en gran medida del explorador. Por este motivo el desarrollo de una prueba de laboratorio que

proporcione una cuantificación del diagnóstico constituye un objetivo requerido¹.

La mayoría de los pacientes con TDAH muestran un nivel de hipovigilancia cortical demostrable en el electroencefalograma (EEG). Dicho descenso en el nivel de vigilancia se aprecia como un exceso de la potencia theta del EEG recogido sobre la línea media entre las áreas frontal y central².

En julio de 2013 la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó la comercialización del primer dispositivo médico basado en la función eléctrica cerebral como ayuda en la evaluación y diagnóstico clínico del TDAH

en niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad. Esta aprobación se basó en los metaanálisis realizados sobre el electroencefalograma cuantificado (QEEG)³ 4th Edition y en un estudio multicéntrico doble ciego *ad hoc*. Dicho dispositivo, conocido con las siglas NEBA^{®4, 5} (*Neuro-psychiatric Electroencephalographic Based Aid-TBR*), se basa en la cuantificación de la actividad theta/beta del EEG, cuyo cociente se considera un índice de relevancia de confirmación diagnóstica del TDAH primario. El cociente T/B está aumentado en el TDAH primario, no observándose alteraciones en el TDAH secundario ni en los sujetos normales⁵.

En un metaanálisis posterior, se ha relacionado el cociente T/B con el pronóstico más que con el diagnóstico. En él se informa de valores de T/B elevados en el 25-40% de los pacientes con TDAH, que posteriormente mostraron respuesta positiva al tratamiento. De esta manera el cociente T/B elevado sería un indicador de respuesta a la medicación estimulante y neurofeedback⁶.

El objetivo de este estudio fue medir el cociente T/B de una población de pacientes con TDAH y los efectos del tratamiento farmacológico con psicoestimulantes y no psicoestimulantes.

Materiales y métodos

Participaron 85 niños (68 niños, 17 niñas) de 6 y 18 años con diagnóstico de TDAH, subtipo inatento o subtipo combinado, según los criterios del DSM-V.

Fueron excluidos del estudio los sujetos con daño cerebral adquirido comórbido, actividad paroxística cerebral detectada con el EEG o el diagnóstico de epilepsia.

Los estudios de EEG y cartografía cerebral se llevaron a cabo en el Instituto Valenciano de Neurología Pediátrica (INVANEP), Valencia, España.

Se utilizaron electrodos de cazoleta de estaño dispuestos en un arnés (E1-DG/POZ-SM) de Electro-Cap International, Inc. Ohio (que sigue la localización de áreas cerebrales sistema 10-20)⁷. El contacto se efectuó mediante E9 ECI Electro-gel manteniendo una impedancia entre 5 y 7 kohm. El registro EEG tuvo una duración de al menos 30 segundos, los pacientes permanecieron con los ojos abiertos, mirando unas ilustraciones en un libro o leyendo. El equipo de registro de EEG fue el Bio-PC versión 12.0 de 32 canales de AKONIC S.A. (Buenos Aires, Argentina) unido a una interfaz analógica digital y al sistema de computación (Windows 7, 64 bits). Los parámetros técnicos de registro fueron: Rechazo de modo común > 100dB; filtro de baja frecuencia 0.128 Hz, alta frecuencia 70 Hz; filtro de alterna de 50 Hz, frecuencia de muestreo de la señal 256 Hz. Para cuantificar los EEG de cada sujeto se seleccionaron segmentos de 2 segundos de duración, libres de artefactos, incluidos los parpadeos. Con los segmentos seleccionados se calculó el espectro de frecuencia mediante la Transformada Rápida de Fourier (FFT) en el área Cz con referencia a ambas orejas conectadas (A1+A2), considerando como banda Theta las frecuencias comprendidas entre los 4.5-8 Hz y Beta entre los 13.5-30 Hz, distinguiendo entre Beta-1 (13.0-17.5 Hz) y Beta-2 (18.0-30.0 Hz)⁸.

La muestra de niños se tomó aleatoriamente de los pacientes del Instituto INVANEP que habían sido diagnosticados de TDAH subtipo inatento o combinado mediante el cuestionario

DSM-V efectuado a los padres y educadores. A todos ellos se les realizó un EEG cuantificado (EEGQ) calculando el cociente T/B en el área frontal. Tras 6 meses de tratamiento farmacológico mediante fármacos psicoestimulantes o no psicoestimulantes, se efectuó un segundo EEGQ con cálculo del cociente T/B. Como fármacos estimulantes se utilizaron metilfenidato (0.5-1 mg/kg/d) y lisdexanfetamina (30-50 mg mg/d) y como no estimulantes la atomoxetina (0.8-1.2 mg/kg/d),

Los límites normales de los valores del cociente T/B se obtuvieron de Snyder⁹.

Nuestro algoritmo calcula el cociente T/B utilizando el valor de la potencia absoluta de cada una de las frecuencias analizadas. Se comparó el valor del cociente T/B antes del tratamiento y después de 6 meses del mismo en el grupo tratado con fármacos psicoestimulantes y en el grupo tratado con fármacos no psicoestimulantes mediante la prueba de rangos con signo de Wilcoxon para muestras relacionadas. Se excluyeron de este análisis los pacientes tratados con ambos fármacos.

Resultados

Las características de la población estudiada, los resultados del análisis T/B por grupos de edad y los límites del cociente T/B para cada grupo se muestran en la Tabla 1.

Prácticamente todos los pacientes (84.6% en el grupo de 6-11 años, 86.9% en el grupo de 12-15 años y 87.8% en el grupo de 16-18 años) presentaron un cociente T/B por encima del límite normal para su edad, según los datos del estudio previo al tratamiento.

Los resultados del cociente T/B pre tratamiento se compararon con el test de Wilcoxon para datos apareados con el cociente T/B obtenido después de 6 meses de tratamiento farmacológico con psicoestimulantes y no psicoestimulantes. El resultado incluido en la Tabla 2 muestra una disminución significativa del cociente para el grupo de los sujetos tratados con psicoestimulantes.

Discusión

Se ha demostrado que el cociente T/B constituye una variable del EEGQ estrechamente relacionada con el TDAH, con una precisión global del 89%¹⁰⁻¹⁶. Esta exactitud es similar en el caso de presencia o ausencia de comorbilidades, tales como el trastorno negativista desafiante, dificultades del aprendizaje y trastornos de ansiedad.

También se ha demostrado la especificidad del cociente T/B, ya que la lentificación del EEG se ha observado únicamente en el 6% de una población psiquiátrica hospitalaria que no incluía el TDAH¹⁷.

El cociente T/B representa el grado de enlentecimiento de la función cerebral por cuanto está reflejando la proporción de ondas "lentas" (theta) frente a las ondas "rápidas" (beta). La lentificación frontal se considera el reflejo de una disfunción cortical. Esta disfunción cortical frontal se ha visto confirmada por la disminución del consumo de glucosa observada con la tomografía por emisión de positrones (PET)¹⁸ y la disminución del flujo sanguíneo en el

TABLA 1.– Descripción de la muestra y resultados del cociente Theta/Beta (T/B)

n	85				
Edad (años)	Media	9.7			
	Mínimo	6			
	Máximo	18			
	DS	3.0			
sexo	Varones	68 (80%)			
	Mujeres	17 (20%)			
T/B basal	Edad	Media	DS	Límite normal para su edad	% por debajo del límite normal
	6-11 años	11.3	6.2	< 7.7	15.5
	12-15 años	7.0	3.6	< 4.2	13.1
	16-18 años	4.7	3.5	< 2.6	12.2

DS: desvío estándar

TABLA 2.– Comportamiento de la media del cociente Theta/Beta (T/B) tras 6 meses de tratamiento farmacológico del TDAH mediante fármacos psicoestimulantes y no psicoestimulantes

Tratamiento farmacológico	N	T/B basal Media	DS	T/B tras tratamiento Media	DS	p
No psicoestimulantes	35	10.3	4.7	8.4	4.5	0.116
Psicoestimulantes	40	15.5	3.1	11.3	3.7	0.035

TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad

córtex prefrontal observada por los estudios de tomografía computarizada de emisión de fotón simple (SPECT)¹⁹.

Los fármacos psicoestimulantes como el metilfenidato, utilizado comúnmente en el TDAH, que clínicamente mejoran el funcionamiento del córtex frontal, han demostrado también que mejoran el flujo sanguíneo cerebral en las áreas que muestran hipoperfusión y han disminuido las ondas lentas del EEG en el TDAH^{20, 21}.

No hemos encontrado estudios de la modificación del cociente T/B en pacientes TDAH tratados con fármacos psicoestimulantes y no psicoestimulantes.

Un estudio realizado por Chiarenza analizando en general el QEEG ha encontrado una relación entre el QEEG de los pacientes con TDAH respondedores a la terapia y los no respondedores. Según este estudio los pacientes con la potencia alfa y beta aumentadas serán no respondedores, mientras los que no tienen aumentada la potencia theta suelen ser respondedores²².

Otro trabajo, realizado por Aldemir, ha estudiado el EEGQ en todas las zonas del cerebro en pacientes que

han sido tratados con atomoxetina y metilfenidato. Aunque no se analiza el cociente T/B, es presumible que se produzcan importantes cambios a la baja de este cociente, ya que en las áreas frontales la potencia theta desciende de forma significativa tanto en los tratados con atomoxetina como en los tratados con metilfenidato²³.

En nuestro estudio se observa un descenso del cociente T/B en ambos grupos de tratamiento. Esta disminución no es estadísticamente significativa en el grupo tratado con no psicoestimulantes. Una posible explicación de este hallazgo es la comorbilidad más frecuente en los tratados con no psicoestimulantes, que produce un sesgo de homogeneidad de ambos grupos.

Dado que las mediciones cuantificadas del EEG más fiables han resultado las derivadas del cociente T/B sería interesante realizar estudios más detallados sobre la modificación del cociente con el tratamiento con atomoxetina y la valoración clínica de la respuesta, que en un futuro podría servir como un parámetro predictor de la respuesta. En el estudio de Chiarenza²² las alteraciones del EEGQ

de los pacientes respondedores se desplazaron hacia valores normales, mientras que en los no respondedores se mantuvieron en los valores alterados.

En conclusión, en nuestro grupo de pacientes con TDAH se observa un elevado cociente T/B en relación a los valores de referencia para su edad según la literatura; asumiendo los valores de sensibilidad y especificidad de los metaanálisis de Monastra y Snyder^{10,11}. El tratamiento con psicoestimulantes y no psicoestimulantes produjo una disminución del cociente en ambos grupos. Aunque solo significativa con los psicoestimulantes. Es posible que la disminución con los no psicoestimulantes fuese no significativa debido a su mayor comorbilidad.

Se necesitan futuros estudios que determinen hasta qué punto el cociente T/B es un marcador consistente en relación con el diagnóstico, pronóstico y respuesta a los diversos tratamientos del TDAH.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Cardo E, Servera M. Trastorno por déficit de atención/hiperactividad: Estado de la cuestión y futuras líneas de investigación. *Rev Neurol* 2008; 46: 365-72.
- Moreno-garcía I, Ortiz-pérez A. Perfil electroencefalográfico de niños con TDAH. *Rev Psicol Clínica con Niños y Adolesc* 2015; 2: 129-34.
- Snyder SM, Hall JR. A meta-analysis of quantitative EEG power associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Clin Neurophysiol* 2006; 23: 440-55.
- Summary of Neba Clinical Investigation - Key Results. <https://nebahealth.com/products/neba-adhd-brainwave-assessment-aid/> 2013: 5-8.
- Snyder SM, Ruginio TA, Hornig M, Stein MA. Integration of an EEG biomarker with a clinician's ADHD evaluation. *Brain Behav* 2015; 5: 1-17.
- Arns M, Conners CK, Kraemer HC. A Decade of EEG Theta/Beta Ratio Research in ADHD: A Meta-Analysis. *J Atten Disord* 2013; 17: 374-83.
- Jasper HH. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1958; 10: 371-5.
- Delgado-Mejía ID, Palencia-Avendano ML, Mogollon-Rincon C, Etchepareborda MC. Cociente theta/beta (NEBA) en el diagnóstico del trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2014; 58 Suppl 1: S57-63.
- Snyder SM, Quintana H, Sexson SB, Knott P, Haque AFM, Reynolds DA. Blinded, multi-center validation of EEG and rating scales in identifying ADHD within a clinical sample. *Psychiatry Res* 2008; 159: 346-58.
- Monastra VJ, Lubar JF, Linden M, et al. Assessing attention deficit hyperactivity disorder via quantitative electroencephalography: An initial validation study. *Neuropsychology*. 1999; 13: 424-33.
- Monastra VJ, Lubar JF, Linden M. The development of a quantitative electroencephalographic scanning process for attention deficit-hyperactivity disorder: Reliability and validity studies. *Neuropsychology* 2001; 15: 136-44.
- Barry RJ, Clarke AR, Johnstone SJ. A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Qualitative and quantitative electroencephalography. *Clin Neurophysiol* 2003;114: 171-83.
- Chabot RJ, Serfontein G. Quantitative electroencephalographic profiles of children with attention deficit disorder. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 951-63.
- Quintana H, Snyder SM, Purnell W, Aponte C, Sita J. Comparison of a standard psychiatric evaluation to rating scales and EEG in the differential diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Res* 2007; 152: 211-22.
- Lazzaro I, Gordon E, Li W, et al. Simultaneous EEG and EDA measures in adolescent attention deficit hyperactivity disorder. *Int J Psychophysiol* 1999; 34: 123-34.
- Lazzaro I, Gordon E, Whitmont S, et al. Quantified EEG Activity in Adolescent Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Clin EEG Neurosci* 1998; 29: 37-42.
- Coutin-Churchman P, Añez Y, Uzcátegui M, et al. Quantitative spectral analysis of EEG in psychiatry revisited: Drawing signs out of numbers in a clinical setting. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 2294-306.
- Zametkin AJ, Nordahl TE, Gross M, et al. Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *NEJM* 1990; 323: 1361-66.
- Amen DG, Carmichael BD. High-resolution brain SPECT imaging in ADHD. *Ann Clin Psychiatry* 1997; 9: 81-6.
- Lou HC, Henriksen L, Bruhn P, Börner H, Nielsen JB. Striatal dysfunction in attention deficit and hyperkinetic disorder. *Arch Neurol* 1989; 46: 48-52.
- Clarke AR, Barry RJ, Bond D, McCarthy R, Selikowitz M. Effects of stimulant medications on the EEG of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 164: 277-84.
- Chiarenza GA, Chabot R, Isenhardt R, et al. The quantified EEG characteristics of responders and non-responders to long-term treatment with atomoxetine in children with attention deficit hyperactivity disorders. *Int J Psychophysiol* 2016;104: 44-52.
- Aldemir R, Demirci E, Bayram AK, et al. Evaluation of two types of drug treatment with QEEG in children with ADHD. *Transl Neurosci* 2018; 9: 106-16.