Síndrome de Tourette: Tratamiento farmacológico en pacientes pediátricos, una puesta al día.

Tourette's Syndrome: An Update on Pharmacological Treatment in Paediatric Patients.

Susana Fernández S.¹, Marcela Larraguibel Q.²

Resumen. Introducción: El síndrome de Tourette (ST) se caracteriza por tics motores y fónicos, destacando las dificultades de su manejo farmacológico. El objetivo de este artículo es describir los resultados de una revisión bibliográfica de las alternativas de tratamiento farmacológico existentes en la actualidad para el ST pediátrico. **Metodología:** Se realizó una búsqueda bibliográfica en base de datos PubMed utilizando los términos meSH "Tourette syndrome", "Tics", "Therapeutics" y "Children" entre los años 1950 y 2020, tras priorización y exclusión se obtuvo un total de 64 artículos. **Resultados:** Los artículos muestran 21 alternativas terapéuticas, que se detallan en dos niveles según eficacia y efectos adversos. **Conclusiones:** Existen múltiples alternativas farmacológicas, algunas con efectos adversos que pueden llegar a determinar la imposibilidad de continuar el tratamiento. Esta sigue siendo un área abierta de investigación en la búsqueda de alternativas que disminuyan estos efectos. **Palabras claves:** Síndrome de Tourette, tics, pediatría, farmacología, efectos adversos.

Abstract. Introduction: Tourette syndrome (TS) is characterized by motor and phonic tics, and the difficulties of its pharmacological management. The objective of this article is to describe the results of a bibliographic review of the pharmacological treatment alternatives that currently exist for pediatric TS. **Methods:** A bibliographic search was carried out in the PubMed database using the meSH terms "Tourette syndrome", "Tics", "Therapeutics" and "Children" between 1950 and 2020, after prioritization and exclusion, a total of 64 articles were selected. **Results:** The articles show 21 therapeutic alternatives, which are categorized into two levels according to efficacy and adverse effects. **Conclusions:** There are multiple pharmacological alternatives, some with adverse effects that may make it impossible to continue treatment. This continues to be an open area of investigation in the search for alternatives that minimize these side effects.

Keywords: Tourette syndrome, tics, pediatrics, pharmacology, adverse effects.

1. Médico Residente Programa Formación de Especialistas en Neurología Pediátrica, Facultad de Medicina, Sede Norte, Universidad de Chile.

2. Médico Psiquiatra Infantil y del Adolescente. Clínica Psiquiátrica Universitaria. Profesor Asociado Departamento de Psiquiatría y Salud Mental Norte, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Correspondencia: Susana Fernández S., Carrión 1319, Independencia, Santiago de Chile.

E-mail: susanafernandezsalg@gmail.com

Trabajo de ingreso a SOPNIA.

INTRODUCCIÓN

El ST se caracteriza por la presencia de tics motores y fónicos combinados, con inicio típicamente en la infancia, y con un peak que suele presentarse entre los 8 a 12 años (1). Las estimaciones de prevalencia han sido variables. En dos metanálisis la prevalencia en NNA fue de 0,52% y 0,77%, pero aumentó a 1,06% al considerar sólo varones (2). Los tics en el ST, tienen varias características que son útiles para el diagnóstico y el enfoque del tratamiento. Entre ellos los factores desencadenantes, un patrón de frecuencia periódico, un impulso premonitorio que se resuelve cuando el tic ha terminado, reducción cuando se está absorto y gravedad variable llegando a ser muy intrusivos e incluso autolesivos (3). La primera descripción de una paciente con un cuadro que podría corresponder al Síndrome de Tourette (ST), está próxima a cumplir doscientos años. La marquesa Dampierre, conocida por maldecir en voz alta durante las conversaciones, descripción realizada por el médico francés Jean Itard en 1825 (4). En el año 1885, quien le daría el nombre al síndrome, el también médico francés Georges Gilles de la Tourette, publicó una serie de nueve pacientes con “La enfermedad de los tics”. Su descripción delinearía sus ejes diagnósticos hasta hoy; describiendo pacientes con múltiples tics motores y vocalizaciones que ocurrían de manera involuntaria, variando en manifestación e intensidad, y la aparición de “Maldiciones eruptivas” a las que denominó coprolalia. Informó además, sobre el pronóstico de estos pacientes, en quienes, aunque los síntomas y signos podían ir variando, vivían un cuadro resistente a todas las intervenciones aplicadas, sentenciando que una vez que los tics aparecían, se

producirían por siempre (5). En el año 1968, el Dr. Shapiro describió el caso de una mujer de 24 años que inició tics durante la menarquia, agregándose con el tiempo maldiciones y coprolalia, recibiendo múltiples esquemas de tratamiento farmacológico, variando por futilidad o efectos adversos. Una disminución descrita como notable de los síntomas se observó tras el inicio de haloperidol, el tratamiento fue aplicado durante 10 meses, tras lo cual la paciente solicitó espontáneamente retirar el fármaco, con reaparición a los 4 días de los síntomas (6). Pese a los años transcurridos desde la primera descripción de la enfermedad, las dificultades al momento de realizar manejo farmacológico de este cuadro clínico continúan hasta nuestros tiempos. El objetivo de esta monografía es describir los resultados de una revisión bibliográfica de las alternativas de tratamiento farmacológico existentes en la actualidad para el ST pediátrico.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica en base de datos PubMed utilizando los siguientes términos meSH “Tourette syndrome”, “Tics” “Therapeutics” y “Children” obteniéndose 3.201 resultados, con publicaciones entre los años 1950 y 2020. En la sección farmacología se limitó la búsqueda a los últimos 10 años, lo que redujo los resultados a 2.531 publicaciones. Fueron descartadas publicaciones centradas en diagnóstico, fisiopatología y manejo no farmacológico. Se realizó una selección de los más atinentes al tema y se profundizó de manera dirigida en los artículos citados en dichos trabajos. Se obtuvo finalmente un total de 64 artículos que se resumen a continuación.

RESULTADOS

Desde las primeras descripciones del cuadro, se evidenció la dificultad en llevar a cabo un manejo que resulte adecuado, efectivo y permanente en el tiempo. Un primer paso en el tratamiento es la educación del paciente, su familia y su entorno. En la literatura se describe como tratamiento no farmacológico eficaz, el entrenamiento de reversión de hábitos, ahora conocido como CBIT, que incluye tres componentes principales:

- 1) Entrenamiento en la toma de conciencia del paciente de sus tics y el impulso premonitorio.
- 2) Entrenamiento de respuesta competitiva para proporcionar un comportamiento sustitutivo para realizar tan pronto como aparece un tic o urgencia.
- 3) Intervención funcional (automonitoreización, entrenamiento de relajación y manejo de contingencias) para realizar cambios en las actividades diarias que podrían ser beneficiosos para reducir los tics (7).

Farmacoterapia

El principal criterio para iniciar terapia farmacológica de supresión de tics es la persistencia de importante disfuncionalidad, pese a una intervención adecuada de los aspectos psicosociales del cuadro.

1. Medicamentos de nivel 1

Corresponden a aquellos que presentan menor eficacia en el control de tics, pero también menor reporte e intensidad de efectos adversos

a) Guanfacina: Es un agonista α -adrenérgico. En el año 1995 un estudio buscó alternativas terapéuticas

para el trastorno por déficit atencional (TDAH) en pacientes con ST, dado que algunos galenos consideraban que los tratamientos habituales con estimulantes, provocaban empeoramiento en los tics. El tratamiento con guanfacina mostró disminución de la inatención, pero además, otorgó en los pacientes una disminución significativa en la severidad de los tics motores y fónicos ($p < .02$) (8). En el año 1996 el Dr. Bras, informó el tratamiento exitoso de un niño de 6 años con ST. El paciente inició un régimen de guanfacina, las vocalizaciones cesaron cuando se alcanzó una dosis de 2,5mg/día, los trastornos motores fueron controlados con una dosis de 4mg/día. Los padres suspendieron la dosis, periodo en el que hubo reaparición de la sintomatología, sin embargo, al reiniciar la guanfacina la sintomatología remitió, el único efecto secundario reportado fue somnolencia que cedió con los días (9). Desde estas primeras aproximaciones se han realizado estudios dirigidos a establecer la eficacia de la guanfacina como parte del tratamiento del ST. Dos ensayos randomizados en los años 2001 y 2002 evaluaron la eficacia del uso de la guanfacina en la disminución de tics, utilizando la escala Yale Global Tics Severity Scale (YGTSS). Aunque en general la reducción en la puntuación total de tics fue superior para guanfacina en relación al placebo, la diferencia no fue estadísticamente significativa (10) (11) (12).

b) Clonidina: Es un agonista α -adrenérgico y actúa inhibiendo la función noradrenérgica central, puede ejercer su acción terapéutica en el ST a través de un efecto directo sobre la función del locus ceruleus. En el año 1979 se publicó una serie de 8 casos de pacientes entre 10-16 años con ST resistente

a haloperidol que fueron manejados con clonidina, en ellos se reportó disminución de la sintomatología, como así también una mejora en comportamiento y relaciones interpersonales en escuela y hogar (13). En el año 2009 un estudio comparó la eficacia de clonidina y levetiracetam, participaron 12 sujetos entre 8 y 27 años, completando un protocolo cruzado de dosis flexible, doble ciego y aleatorizado de 15 semanas, la medida del resultado fue el cambio según escala YGTSS. La puntuación total de tic media mejoró significativamente desde el inicio hasta el postratamiento con clonidina (25,2 frente a 21,8) en comparación con levetiracetam (22,7 frente a 23,6) ($p = 0,013$), no se observaron cambios en las escalas de comportamiento en ninguno de los dos grupos (14). Un estudio del año 2016, evaluó eficacia terapéutica y seguridad del parche adhesivo de clonidina en el tratamiento del ST, participaron 261 pacientes aleatorizados, 128 pacientes con parche y 116 en el grupo control (que recibían haloperidol), la eficacia se evaluó mediante YGTSS. En ambos grupos el puntaje de la escala utilizada disminuyó después de 4 semanas de tratamiento, pero el grupo con parche adhesivo de clonidina mostró una reducción mayor ($40,05 \pm 3,44\%$) que el grupo de control ($17,88 \pm 4,40\%$; $P < 0,05$). En el grupo de parche adhesivo de clonidina, la eficacia fue del 81,3%, mientras que fue del 66,4% en el grupo de control. Sólo se observaron efectos secundarios leves, disminución de la presión arterial y mareos, en tres pacientes del grupo con clonidina (15). No existen estudios que informen resultados de eficacia a largo plazo (16).

c) Topiramato: En el año 2013 un metaanálisis evaluó la eficacia y seguridad de Topiramato en niños con edades en-

tre 2 y 17 años con ST, se incluyeron 14 ensayos con 1003 pacientes (71,8% hombres), todos los ensayos fueron controlados por fármaco, 12 de ellos con haloperidol como control, y con un seguimiento que variaba desde los 20 días hasta los 12 meses. 3 ensayos mostraron que hubo una diferencia significativa en la puntuación de la YGTSS durante el tratamiento entre el topiramato, 9 de los ensayos no mostraron diferencias significativas en la reducción de los tics entre el topiramato y el grupo de control durante el período de tratamiento. La somnolencia (3.3-16%), la pérdida de apetito (4-16.7%), la disfunción cognitiva (7.89-12.5%) y la pérdida de peso (6-10.5%) fueron eventos adversos comunes (17).

d) Clonazepam: Es una benzodiacepina que ha sido utilizada en el manejo del ST, no obstante, no existen estudios amplios que evalúen su efecto en esta enfermedad. En 1996 un estudio mostró que el clonazepam era superior a la clonidina en la supresión de tics (18). Un estudio analizó el uso de clonazepam como coadyuvante en pacientes con tics y TDAH en los que la clonidina no fue suficiente, mostrando una disminución adicional en la frecuencia y gravedad de los tics en comparación con la clonidina como monoterapia (19). El uso del clonazepam está limitado por la tolerancia y las reacciones adversas que se presentan con su uso en población pediátrica.

e) Baclofeno: Es un agonista del receptor GABA B que se usa comúnmente para el tratamiento de la espasticidad (20). Un estudio evaluó el efecto del Baclofeno en 264 pacientes (dosis entre 10 y 80 mg/día), 250 pacientes tuvieron una disminución significativa en la gravedad de los tics motores (P

<.02) y vocales ($P <.02$) medidos por la YGTSS. Al final del ensayo de 4 semanas, 8 pacientes no presentaron cambios apreciables en sus síntomas y seis tuvieron efectos secundarios (sedación y somnolencia) (21). En el año 2001 un estudio doble ciego controlado por placebo investigó eficacia de este medicamento en ST, los 10 sujetos recibieron una secuencia aleatoria, con ciclos de medicación de 4 semanas de baclofeno 20mg/3 veces al día y placebo con un blanqueo intermedio de dos semanas entre ciclos. Las medidas de resultado incluyeron la escala Clinical Global Impression (CGI) y la YGTSS. El cambio medio en la puntuación CGI en comparación con placebo mostró una mejora significativa ($p <.04$). Todos los sujetos mostraron alguna mejoría en la puntuación total de YGTSS durante el tratamiento con baclofeno. El cambio medio en la puntuación total de YGTSS se acercó a la significación ($p <.06$), sin embargo, un análisis detallado de los datos demostró que la reducción en las puntuaciones totales se debió a una reducción en el puntaje de deterioro y no a una disminución en tics (22).

2. Medicamentos de nivel 2

Los medicamentos de nivel 2 son más efectivos para suprimir los tics, pero se asocian con efectos secundarios importantes que con frecuencia limitan su utilidad.

1. Antipsicóticos: Se han descrito efectos positivos de los bloqueadores de los receptores de dopamina D2 en el tratamiento de los tics. En particular, se cree que el bloqueo de los receptores de dopamina D2 del estriado conduce a la reducción de los tics. Sin embargo, un alto bloqueo de los receptores también se correlaciona con una tasa de reacciones adversas desfavorables,

como síntomas extrapiramidales (SEP) o discinesia tardía (DT) (20).

i) Atípicos: También llamados “Antipsicóticos de segunda generación”, buscan eludir algunos de los efectos secundarios importantes asociados con los antipsicóticos típicos, en particular parkinsonismo, distonías agudas y DT. Los antipsicóticos atípicos se caracterizan por una afinidad relativamente mayor que los antipsicóticos típicos por los receptores 5-HT2 que por los receptores D2 (23)

i.a) Aripiprazol (ARI): Actúa como agonista parcial de los receptores de dopamina D2 y 5-HT1A y antagonista de los receptores 5-HT2. Un metaanálisis del año 2015 evaluó la eficacia y perfil de seguridad del ARI en pacientes entre 6-18 años pertenecientes a 6 ensayos controlados aleatorizados, que incluían 253 pacientes tratados con ARI, los estudios fueron controlados con haloperidol y tiaprida. Esta revisión encontró que el ARI tiene una eficacia similar a la tiaprida y al haloperidol para el ST, mientras que los SEP fueron significativamente menores con ARI que con haloperidol (1,5% vs 43,5%) (24). En el año 2017 un ensayo fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo reclutó 133 pacientes con edades entre 7-17 años con ST, aleatorizados en un grupo de dosis baja (5 mg /día si <50 kg; 10 mg / día si < 50 kg), otro en dosis altas (10 mg/ día si <50 kg; 20 mg/ día si > 50 kg), o placebo durante 8 semanas, midiendo la eficacia con YGTSS. El 69% de los pacientes en el grupo de dosis baja y el 74% de los pacientes en los grupos de ARI en dosis alta demostraron una puntuación de mejora en comparación con el 38% en el grupo de placebo. Los eventos adversos más comunes fueron

sedación: dosis baja [18,2%], dosis alta [8,9%], placebo [2,3%], somnolencia: dosis baja [11,4%], dosis alta [15,6%], placebo [2,3%]) y fatiga: dosis baja [6,8%], dosis alta [15,6%], placebo, 0. No se produjeron acontecimientos adversos graves (25). En el año 2016 un estudio prospectivo evaluó eficacia, adaptación social y estrés de los padres con el uso de ARI, 26 pacientes entre 7 y 20 años se evaluaron mediante la YGTSS, el Inventario de ajuste social para niños y adolescentes (SAICA) e índice de estrés (PSI). Los tics motores, fónicos y el puntaje en YGTSS, SAICA y PSI mostraron una mejora significativa. Los tics fónicos de los pacientes, pero no los tics motores, mostraron una correlación positiva con su funcionamiento escolar y relaciones con sus compañeros (26). La coprolalia y su tratamiento farmacológico es una arista poco investigada; en el año 2019 se reportó el caso de un niño de 8 años con diagnóstico de ST, el cual tuvo buena respuesta a haloperidol en tics motores, sin embargo, sin mejoría en coprolalia; tras 2 semanas de tratamiento con ARI, con una dosis de 5mg/día se reportó descenso de la coprolalia y los tics vocales en un 50%, en la sexta semana ambos desaparecieron por completo, al control de los 4 meses, los síntomas no habían reaparecido (27).

i.b) Risperidona: Es el agente mejor estudiado, es un antagonista del receptor 5-HT₂ en dosis bajas y funciona como un antagonista D₂ en dosis altas. También tiene una afinidad de moderada a alta por los receptores de histamina alfa-2 adrenérgicos, D₃, D₄ y H₁ (23). En el año 2001 un estudio multicéntrico, doble ciego de grupos paralelos evaluó 26 pacientes tratados con risperidona y 24 con pimozida, hubo una mejora significativa de los

tics con respecto a la Escala de gravedad de los síntomas de Tourette (TSSS) para ambos grupos. Tras 12 semanas, el 54% de los pacientes con risperidona y el 38% de los pacientes con pimozida tenían sólo síntomas muy leves o ningún síntoma. Los síntomas de ansiedad y estado de ánimo depresivo mejoraron significativamente desde el inicio en ambos grupos. La mejora del comportamiento obsesivo-compulsivo fue significativa sólo en el grupo de risperidona, menos pacientes en el grupo de risperidona informaron SEP (28). Un estudio posterior doble ciego, aleatorizado, esta vez controlado por placebo, evaluó también eficacia y seguridad de risperidona. Participaron 34 pacientes, 26 niños y 8 adultos. En los 12 niños asignados al azar a risperidona se evidenció una reducción del 36% en los síntomas de tics en comparación con una disminución del 11% en los 14 niños que recibieron placebo ($p = 0,004$). Dos niños tratados con risperidona mostraron una fobia social aguda, que se resolvió con reducción de dosis. Se observó un aumento medio del peso corporal de 2,8 kg en el grupo de risperidona en comparación con ningún cambio en el placebo ($p = 0,0001$). En este estudio no se observaron SEP ni alteraciones clínicamente significativas en los tiempos de conducción cardíaca (29). Un grupo particular de pacientes con ST son aquellos que presentan como comorbilidad comportamiento agresivo, un ensayo simple ciego analizó a 10 pacientes entre 7 a 13 años de edad con esta característica, la risperidona produjo reducciones estadísticamente significativas de la agresión y la gravedad de los tics medidos con el cuestionario de Achenbach (CBCL) y la escala YGTSS (30).

i.c) Olanzapina: Posee un perfil de blo-

queo de múltiples receptores que incluye afinidad en D1-D4, serotoninérgico (5-HT), sitios de unión muscarínicos (subtipos 1-5), adrenérgicos e histaminérgicos (H1) (31). El primer reporte de efecto beneficioso en el ST data del año 1996 (32), este efecto fue replicado en un segundo reporte de caso de un paciente de 14 años en quien se describió disminución en la frecuencia de tics y mejora en su comportamiento; en controles posteriores se constató un aumento de peso del 15% y sedación leve que fue cediendo (33). Un estudio prospectivo simple ciego examinó los efectos de la olanzapina sobre el comportamiento agresivo y la gravedad de los tics en niños con ST, en los diez sujetos evaluados con edades entre 7 a 13 años se observó reducción clínica y estadísticamente significativa de la agresión y la gravedad de los tics medidos por el CBCL y la YGTSS (34)

i.d) Ziprasidona: Es un antipsicótico novel con una alta afinidad por el receptor 5-HT_{1A} y el receptor D₂ comparable con la de la risperidona. Un ensayo doble ciego controlado por placebo evaluó eficacia de Ziprasidona en ST. Se evaluaron 27 pacientes entre 7 a 17 años, Ziprasidona fue significativamente más eficaz que el placebo para reducir las puntuaciones de gravedad global ($p = .016$) y tic total ($p = .008$) medido con YGTSS. La somnolencia transitoria leve fue el evento adverso más común, no se observaron SEP, acatisia o DT (35).

i.e) Quetiapina: Antipsicótico con mayor afinidad por los receptores 5-HT₂ que por los receptores de dopamina D₂. En el año 2007 un estudio retrospectivo de 12 pacientes entre 8 y 18 años con diagnóstico de ST mostró disminuciones significativas ($p < 0,003$)

de la puntuación en YGTSS (36). En un análisis posterior de los datos realizado por el mismo autor, se informó un aumento del 3% en el peso (37).

ii) Típicos: Actúan principalmente como antagonistas de los receptores de dopamina D₂, estos agentes pueden lograr una reducción de hasta un 60-80% en la frecuencia y gravedad de los tics en ensayos controlados aleatorios. Sin embargo, la utilidad de los antipsicóticos típicos está significativamente limitada por sus efectos adversos comunes, que incluyen parkinsonismo, distonía aguda, acatisia, DT, sedación, alteraciones neuroendocrinas y del comportamiento (23).

ii.a) Pimozida: Es un bloqueador de los receptores de dopamina, pero también actúa como bloqueador de los canales de calcio (20). En 1972 un estudio evaluó su efecto en varios problemas de comportamiento, incluyendo tics, en estos se reportó disminución similar a la del haloperidol, pero con menos efectos sedantes y extrapiramidales (38), esto dio pie a estudios posteriores que evaluaron su efecto en este grupo. En el año 1984 el Dr. Shapiro publicó un estudio doble ciego que comparó eficacia y seguridad de pimozida vs placebo en 20 pacientes entre 11 y 57 años, en 15 de estos pacientes el efecto fue calificado como excelente o muy bueno (39). En 2012 un estudio comparó aripripazol, pimozida y placebo, según IMC, glicemia, trigliceridemia y colesterolemia; el grupo pimozida demostró aumentos significativos de glicemia, tanto el grupo con pimozida como el con ARI elevaron la trigliceridemia, aunque este aumento no alcanzó a ser estadísticamente significativo (40).

Revisión de Temas

ii.b) Flufenazina: Bloquea los receptores D1 y D2. Un estudio de 5 años en el año 1984 de seguimiento de 21 pacientes con edades entre 7 y 47 años que no toleraron haloperidol evaluó su efecto; 16 de estos pacientes tuvieron menos efectos secundarios con flufenazina con un control de tics equivalente (5 pacientes) o mejor (11 pacientes) que con haloperidol (41). El 2014 un estudio retrospectivo evaluó 268 pacientes pediátricos y adultos con ST, se observó una mejora de marcada a moderada en el 80,5%. Los efectos secundarios más comunes incluyeron somnolencia, fatiga o ambos, observados en el 26,1% (42).

ii.c) Haloperidol: En el año 1968 se describió el caso de una mujer de 24 años que fue tratada exitosamente con haloperidol, sin embargo, presentó efectos adversos como acatisia, akinesia y parkinsonismo, lo que finalmente llevó a que abandonara tratamiento (6). En el año 1985, un estudio retrospectivo comparó 120 pacientes con edades entre 2 a 15 años, tratados con haloperidol, clonidina, y flufenazina, 50/60 pacientes tratados con haloperidol tuvieron mejoría en sus tics, sin embargo, 41 presentaron sedación, 22 disforia, 17 letargia, 15 cambios en el apetito, 14 cambios de personalidad, 7 acatisia y 4 irritabilidad. Clonidina y flufenazina presentaron una eficacia similar, con un mejor perfil de seguridad (43). En el año 2000 un ensayo abierto evaluó 10 pacientes pediátricos con tics crónicos y ST, manejados con una combinación de haloperidol y trazodona, encontrando una reducción media de los síntomas en 58,9% en la YGTSS ($p < 0,001$), permitiendo utilizar menores dosis de haloperidol sin efectos secundarios reportados (44).

ii.d) Ecopipam: Los intentos de tratar farmacológicamente los trastornos de tics mediante la modulación del sistema de dopamina han involucrado principalmente a antagonistas del receptor D2, responsables de muchos de los efectos secundarios. Ecopipam es un antagonista dopaminérgico selectivo de D1. Un estudio fase 2B, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo examinó la seguridad, tolerabilidad y efecto sobre los tics en niños y adolescentes 40 pacientes entre 7-17 años con ST. La reducción en la puntuación total de tic fue mayor para ecopipam a los 16 días ($p = 0,011$) y a los 30 días ($p = 0,033$). No hubo aumento de peso, discinesias inducidas por fármacos ni cambios en las pruebas de laboratorio, electrocardiograma, signos vitales o síntomas comórbidos (45). Actualmente hay un estudio fase 2 en curso con pacientes entre 6-17 años, se esperan resultados para el año 2022 (46).

ii.e) Sulpiride: Benzamida, con efectos antagonistas del receptor D2 de la dopamina. Un estudio evaluó a 114 pacientes con ST, de ellos 63 pacientes entre 10 y 68 años recibieron sulpiride, 37 de los cuales presentaron mejoría clínica. Entre los efectos benéficos se describen disminución de tics vocales y motores, disminución de comportamiento obsesivo, de agresión, mejor ánimo, los principales efectos adversos reportados fueron somnolencia, acatisia, ganancia de peso, amenorrea y depresión; por lo que 26 pacientes discontinuaron su uso (47). Un estudio prospectivo posterior evaluó dirigidamente la eficacia y seguridad en población pediátrica con ST sin tratamiento previo. Participaron 189 pacientes con edad promedio de $8.0 \pm$

2.5 años. El tratamiento de seis semanas mejoró significativamente los tics motores ($p < 0.05$), los tics vocales ($p < 0.05$) y el puntaje de la YGTSS total ($p < 0.05$). El efecto adverso más común fue la sedación (16,4%), le siguió el aumento de apetito (7,4%) (48).

ii.f) Tiaprida: Es una benzamida antagonista selectiva del receptor de dopamina D2, pero sin acción antipsicótica; también actúa bloqueando algunos receptores serotoninérgicos (5HT3, 5HT4) (49). En 1988 se llevó a cabo el único estudio controlado con tiaprida en pacientes pediátricos con ST: 10 niños participaron en un estudio piloto simple ciego controlado con placebo, y otros 17 niños fueron inscritos en un posterior doble ciego. La tiaprida produjo una reducción significativa de los tics en ambas fases del estudio ($p = 0,01$). Los principales efectos secundarios fueron fatiga, aumento del apetito, aumento de peso e hiperprolactinemia (50). Pese a que es un fármaco con considerablemente menos estudios que otros utilizados en el ST, un estudio descriptivo alemán que evaluó a 180 pacientes con ST con tratamiento farmacológico, indicó que tiaprida era el fármaco más utilizado con un 16.9% (51).

3. Inhibidores de VMAT-2

En contraste con los neurolépticos clásicos, los fármacos que reducen la dopamina presináptica al bloquear el transportador vesicular de monoamina tipo 2 (VMAT-2) parecen ser más seguros y tienen poco o ningún riesgo de DT (52).

a) Tetrabenazina: La eficacia de este fármaco en disquinesias, espasmos infantiles y trastornos de movimiento hiperquinético fue descrita en varios estudios (53) (54) (55) (56). En el año

2007 un estudio retrospectivo, abierto de 77 pacientes con ST de $14,8 \pm 17,4$ años de edad, tratados con tetrabenazina durante un promedio de 2,0 años mostró una mejora de moderada a marcada en los síntomas relacionados con el ST y una mejora funcional en el 83,1% de los pacientes. Los eventos adversos incluyeron somnolencia / fatiga (36,4%), náuseas (10,4%), depresión (9,1%), insomnio (7,8%) y parkinsonismo (6,5%) (57).

b) Deutetrabenazina: Reduce la dopamina presináptica y es útil en el tratamiento de los trastornos del movimiento hiperkinético. En el año 2016 un estudio abierto evaluó a 223 pacientes entre 12 y 18 años con ST; tras 8 semanas se observó una reducción del 37,6% en la gravedad en la YGTSS ($p < 0,0001$). 15 de 23 (65,2%) pacientes experimentaron efectos adversos; los más frecuentes fueron fatiga (17%), dolor de cabeza (17%), irritabilidad (13%), somnolencia (8%), hiperhidrosis (8%), diarrea (8%) y nasofarinitis (8%) (58).

c) Valbenazina: La valbenazina ha sido aprobada en los EE. UU. para el tratamiento de adultos con DT (59). Actualmente existen varios ensayos en curso para evaluar la eficacia y seguridad de la valbenazina en el tratamiento del ST, uno de ellos en pacientes entre 6 y 18 años (60).

4. Otros

a) Toxina botulínica: Actúa interfiriendo la liberación de acetilcolina sináptica en las terminales nerviosas o uniones neuromusculares bloqueando el control neuromuscular y desnervando funcionalmente el músculo. En el año 1999 un ensayo evaluó la eficacia de distintas alternativas terapéuticas

para el ST. El grupo de toxina botulínica tipo A comprendió 186 pacientes entre 6 a 18 años, 35 pacientes lograron control total de sus tics motores, el efecto sobre los tics vocales fue menos notorio, 4 pacientes recibieron inyecciones en sus cuerdas vocales con un 30% de reducción de tics (21). En el 2004 un estudio evaluó su efecto sobre los tics fónicos en 30 pacientes con ST, entre los 10 y 65 años. Los tics vocales mejoraron después del tratamiento en el 93% de los pacientes, con un 50% sin tics. La hipofonía fue el único efecto secundario destacado (80% de los pacientes) (61).

b) Canabinol: Un reporte de caso en el año 2016, informó mejora notable en la frecuencia y gravedad de los tics motores y vocales después del tratamiento en una paciente de 26 años con ST tras recibir 10,8 mg de tetrahidrocannabinol y 10 mg de cannabidiol al día, en forma de dos pulverizaciones buco-mucosas, dos veces al día según YGTSS (62). Al año siguiente se reportó un segundo caso en el que el tratamiento con otra formulación de tetrahidrocannabinol produjo mejoras importantes tanto en los tics como en los impulsos premonitorios, pero también en el deterioro global y la calidad de vida relacionada con la salud según todas las mediciones utilizadas sin causar efectos adversos específicos (63). No existen estudios en población humana pediátrica actualmente, sin embargo, un estudio en ratones jóvenes y adultos, comparó el efecto de $\Delta 9$ -tetrahidrocannabinol ($\Delta 9$ -THC) y el cannabidiol (CBD) en un modelo de ST. $\Delta 9$ -THC revirtió eficazmente los tics motores periféricos pero no centrales. Sin embargo, el CBD no demostró beneficios en tics motores en los ratones jóvenes e incluso produjo exacerbación (64):

CONCLUSIONES

El ST es una enfermedad caracterizada por tics motores y vocales, que pueden llegar a ser muy disruptivos y limitantes en la calidad de vida de quienes lo padecen. A lo largo de su historia se ha considerado un cuadro resistente y que muchas veces presenta recaídas. Su primera aproximación terapéutica debe considerar intervenciones individuales, familiares y psicoeducativas, sin embargo, dado lo refractario del cuadro clínico y lo disruptivo en la vida personal y social, muchas veces se hace necesario recurrir a tratamiento farmacológico. En la literatura se describen múltiples alternativas farmacológicas, algunas con amplia evidencia las que, sin embargo, presentan efectos adversos que pueden llegar a ser importantes y determinar la imposibilidad de continuar el tratamiento. Por otra parte, en los últimos años se han explorado nuevas alternativas, en la búsqueda continua de maximizar los beneficios y minimizar los efectos adversos.

BIBLIOGRAFIA

1. Jin, R, Zheng et al. Epidemiological survey of Tourette Syndrome in children and adolescents in Wenzhou of P.R. China. *European Journal of epidemiology*. 925-927, 2005, Vol. 20, 11.
2. Knight, T., Steeves, T., Day, L., Lowerison, M., Jette, N. 2 Prevalence of tic disorders: A systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatric Neurology*, 2012, Vol. 47, pp. 77-90.
3. Singer, H. S. *Tics and Tourette Syndrome*. Baltimore: Continuum: Lifelong Learning in Neurology, 2019, 4.
4. Dale, Daryl Efron and Russell C. *Tics and Tourette syndrome*. 2018,

- Journal of Pediatrics and Child Health, pp. 1148-1153.
5. Kushner, Howard I. A brief history of Tourette syndrome. Sao Paulo: Rev, Junio 2000. Vol 22, nº 2.
 6. Shapiro, Arthur K. Shapiro And Elaine. Treatment of Gilles de la Tourette's Syndrome with Haloperidol. The British Journal of Psychiatry. 1968.
 7. Piacentini J, Woods. Behavior therapy for children with Tourette disorder: a randomized controlled trial. JAMA, 2010. 1929-1937.
 8. Chappel, P. B, Riddle, M. A., Scahill, L. Guanfacine Treatment of comorbid Attention-Deficit Hiperactivity Disorder an Tourette's Syndrome: Preliminary Clinical Experience. NY: Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 1995. 34(9), 1140-1146.
 9. Fras, I. Guanfacine for Tourette's Disorder. NY: Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 1996. 35 (1), 3-4.
 10. Chris Hollis, Mary Pennant, José Cuenca, Cris Glazebrook, Tim Kendall, Craig Whittington, et al. Clinical effectiveness and patient perspectives of different treatment strategies for tics in children and adolescents with Tourette syndrome: a systematic review and qualitative analysis. Health Technology Assessment, 2016. Vol 20 (4).
 11. Scahill L, Chappel PB, Kim YS, Schultz RT, et all. A placebo-controlled study of guanfacine in the treatment of children with tic disorders and attention deficit hyperactivity disorde. NY: Am J Psychiatry, 2001. 158:1067-74.
 12. Cummings DD, Singer HS, Krieger M, Miller TL, Mahone EM. Neuropsychiatric effects of guanfacine in children with mild Tourette syndrome: a pilot study. Clin Neuropharmacol, 2002. 25:325-32.
 13. Cohen, D. J., Nathanson, J. A., Young, J. G. Clonidine In Tourette's Syndrome. The Lancet, 1979. 314 (8142),551-553. .
 14. Hedderick, E. F., Morris, C. M., & Singer, H. S. Double-Blind, Cross-over Study of Clonidine and Levettiracetam in Tourette Syndrome. Pediatric Neurology, 2009. 40(6), 420-425.
 15. Jiao, F., Zhang, X., Zhang, X., & Wang, J. Clinical observation on treatment of Tourette syndrome in Chinese children by clonidine adhesive patch. European Journal of Paediatric Neurology, 2016. 20(1), 80-84.
 16. Hollis C, Pennant M, Cuenca J, Glazebrook C, Kendall T, Whittington C, et al. Clinical effectiveness and patient perspectives of different treatment strategies for tics in children and adolescents with Tourette Syndrome: A systematic review and qualitative analysis. Health Technol Assess, 2016. 2(4).
 17. Yang, C.S., Zhang, L.L., Zeng, L.N., Huang, L., & Liu, Y.T. Topiramate for Tourette's Syndrome in Children: A Meta-Analysis. Pediatric Neurology, 2013. 49(5), 344-350.
 18. CG., Goetz. Clonidine and clonazepam in Tourette syndrome. Adv Neurol, 1992. 58:245-51.
 19. Steingard, R. J., Goldberg, M., Lee, D., & Demaso, D. R. Adjunctive Clonazepam Treatment of Tic Symptoms in Children with Comorbid Tic Disorders and ADHD. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 1994. 33(3), 394-399.
 20. Quezada, J., & Coffman, K. A. Current Approaches and New De-

- velopments in the Pharmacological Management of Tourette Syndrome. *CNS Drugs*, 2018. 32 (1), 33-45.
21. Awaad, Y. Tics in Tourette Syndrome: New Treatment Options. *Journal of Child Neurology*, 1999. 14(5), 314-319.
 22. Singer, H. S., Wendlandt, J., Krieger, M., & Giuliano, J. Baclofen treatment in Tourette syndrome: A double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Neurology*, 2001. 56(5), 599-604.
 23. Budman, C. L. The Role of Atypical Antipsychotics for Treatment of Tourette's Syndrome: An Overview. *Drugs*, 2014. 74(11), 1177-1193.
 24. Zheng, W., Li, X.-B., Xiang, Y.-Q., Zhong, B.-L., Chiu, H. F. K., Ungvari, G. S., Xiang, Y.-T. Aripiprazole for Tourette's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 2015. 31(1), 11-18.
 25. Sallee, F., Kohegyi, E., Zhao, J., McQuade, R., Cox, K., Sánchez, R., Kurlan, R. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Demonstrates the Efficacy and Safety of Oral Aripiprazole for the Treatment of Tourette's Disorder in Children and Adolescents. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2017. 27(9), 771-781.
 26. Wang, L.J., Chou, W.J., Chou, M.C., & Gau, S. S.F. The Effectiveness of Aripiprazole for Tics, Social Adjustment, and Parental Stress in Children and Adolescents with Tourette's Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2016. 26(5), 442-448.
 27. Sağlam, E., & Bilgiç, A. Coprolalia Successfully Treated With Aripiprazole in a Child With Tourette Syndrome. *Clinical Neuropharmacology*, 2019. 42(4), 147.
 28. Bruggeman R, van der Linden C, Buitelaar JK, Gericke GS, Hawkridge SM, Temlett JA. Risperidone versus pimozide in Tourette's disorder: a comparative double-blind parallel-group study. *J Clin Psychiatry*, 2001. 62(1):50-6.
 29. Scahill L, Leckman JF, Schultz RT, Katsovich L, Peterson BS. A placebo-controlled trial of risperidone in Tourette syndrome. *Neurology*, 2003. 60(7):1130-5.
 30. Sandor P, Stephens RJ. Risperidone treatment of aggressive behavior in children with Tourette syndrome. *J Clin Psychopharmacol.*, 2000. 20(6):710-2.
 31. Turrone, P., Kapur, S., Seeman, M. V., Brown, G. M., Rahman, M. Z., & Flint, A. Olanzapine and clozapine elevate prolactin levels after every daily dose. *Biological Psychiatry*, 2000. 47(8), S155.
 32. BR, Bhadrinath. Olanzapine in Tourette syndrome. *J Psychiatry*, 1998. 172:366.
 33. Karam-Hage, M., & Ghaziuddin, N. Olanzapine In Tourette's Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2000. 39(2), 139.
 34. Stephens, R. J., Bassel, C., & Sandor, P. Olanzapine in the Treatment of Aggression and Tics in Children with Tourette's Syndrome. A Pilot Study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2004. 14(2), 255-266.
 35. Sallee, F. R., Kurlan, R., Goetz, C. G., Singer, H., Scahill, L., Law, G., Chappell, P. B. (2000). Ziprasidone Treatment of Children and Adolescents With Tourette's Syndrome: A Pilot Study. *Journal of the Ameri-*

- can Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2000. 39(3), 293-299.
36. Copur, M., Arpacı, B., Demir, T., & Narin, H. Clinical Effectiveness of Quetiapine in Children and Adolescents with Tourette's Syndrome. *Clinical Drug Investigation*, 2007. 27(2), 123-130.
 37. Copur M, Hergüner S, Arpacı B. Tolerability of quetiapine in children and adolescents with Tourette's syndrome. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2011. 49(2):177-8.
 38. Messerschmitt, P. L. L'utilisation du pimozide en pèdo-psychiatrie (apropos de 186 malades). *Faculte de Medicine de Paris*. 1972.
 39. Shapiro AK, Shapiro E. Controlled study of pimozide vs. placebo in Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Psychiatry*. 1984. 23(2):161-73.
 40. Rizzo, R., Eddy, C. M., Calí, P., Gulisano, M., & Cavanna, A. E. Metabolic Effects of Aripiprazole and Pimozide in Children With Tourette Syndrome. *Pediatric Neurology*, 2012. 47(6), 419-422.
 41. Goetz CG, Tanner CM, Klawans HL. Fluphenazine and multifocal tic disorders. *Arch Neurol*, 1984. 41(3):271-2.
 42. Wijemanne S, Wu LJ, Jankovic J. Long-term efficacy and safety of fluphenazine in patients with Tourette syndrome. *Mov Disord.*, 2014. 29(1):126-30.
 43. Singer, H. S., Gammon, K., & Quaskey, S. Haloperidol, Fluphenazine and Clonidine in Tourette Syndrome: Controversies in Treatment. *Pediatric Neurosurgery*, 1985. 12(2), 71-74.
 44. Saccomani, L., Rizzo, P., & Nobili, L. Combined Treatment with Haloperidol and Trazodone in Patients with Tic Disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2000. 10(4), 307-310.
 45. Gilbert, D. L., Murphy, T. K., Jankovic, J., Budman, C. L., Black, K. J., Kurlan, R. M. et al. Ecopipam, a D1 receptor antagonist, for treatment of tourette syndrome in children: A randomized, placebo-controlled crossover study. *Movement disorders*, 2018. Vol. 00, No. 00.
 46. Clinical Trials. gov identifier (NCT number): NCT04114539.
 47. Robertson, M. M., Schnieden, V., & Lees, A. J. Management of Gilles de la Tourette Syndrome Using Sulpiride. *Clinical Neuropharmacology*, 1990. 13(3), 229-235.
 48. Ho, C.S., Chen, H.J., Chiu, N.C., Shen, E.Y., & Lue, H.C. Short-term Sulpiride Treatment of Children and Adolescents With Tourette Syndrome or Chronic Tic Disorder. *Journal of the Formosan Medical Association*, 2009. 108(10), 788-793.
 49. Roessner, V., Plessen, K. J., Rothenberger, A., Ludolph, A. G., Rizzo, R. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment. s.l.: *European Child & Adolescent Psychiatry*, 2011.
 50. Eggers C, Rothenberger A, Berghaus U. Clinical and neurobiological findings in children suffering from tic disease following treatment with tiapride. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*, 1988. 237:223-239.
 51. Müller-Vahl, K. R. Die Benzamide Tiaprid, Sulpirid und Amisulprid in der Therapie des Tourette-Syndroms. *Der Nervenarzt*, 2007. 78(3), 264-271.
 52. J., Jankovic. Dopamine depleters in the treatment of hyperkinetic

Revisión de Temas

- movement disorders. *Expert Opin Pharmacother.*, 2016. 17(18):2461-2470.
53. Bartels M, Zeller E. Tetrabenazine (Nitoman) therapy of chronic spontaneous oral dyskinesia: a video and EMG-controlled study. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*, 1984. 234 (3): 172-4.
 54. Hrachovy RA, Frost Jr JD, Glaze DG. Treatment of infantile spasms with tetrabenazine. *Epilepsia*, 1988. 29 (5): 561-3.
 55. Ann, Jankovic J. Treatment of hyperkinetic movement disorders with tetrabenazine: a double-blind crossover study. *Neurology*, 1982. 11(1): 41-7.
 56. Jankovic J, Orman J. Tetrabenazine therapy of dystonia, chorea, tics, and other dyskinesias. *Neurology*, 1988. 38 (3): 391-4.
 57. Kenney CJ, Hunter CB, Mejia NI, et al. Tetrabenazine in the treatment of Tourette syndrome. *J Ped Neurol*, 2007. 5 (1): 9-13.
 58. Jankovic J, Jimenez-Shahed J, Budman C, Coffey B, Murphy. Deutetrabenazine in Tics Associated with Tourette Syndrome. NY. *Tremor Other Hyperkinet Mov*, 2016. 7;6:422.
 59. ES., Kim. Valbenazine: First Global Approval. *Drugs*, 2017. 77(10):1123-1129.
 60. NCT03732534, [ClinicalTrials.gov Identifier](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03732534).
 61. Porta, M., Maggioni, G., Ottaviani, F., & Schindler, A. Treatment of phonic tics in patients with Tourette's syndrome using botulinum toxin type A. *Neurological Sciences*, 2004. 24(6), 420-423.
 62. Trainor D, Evans L, Bird R. Severe motor and vocal tics controlled with Sativex®. *Australas Psychiatry*, 2016. 24(6):541-544.
 63. Kanaan AS, Jakubovski E, Müller-Vahl K. Significant Tic Reduction in An Otherwise Treatment-Resistant Patient with Gilles de la Tourette Syndrome Following Treatment with Nabiximols. *Brain Sci.*, 2017. 7(5):47.
 64. Gorberg V, McCaffery P, Anavi-Goffer S. Differences in pharmacological activities of Δ^9 -THC and CBD on repetitive behaviours in juvenile and young adult mice may impact decision making for Tourette syndrome. s.l. *Br J Pharmacol.*, 2020.