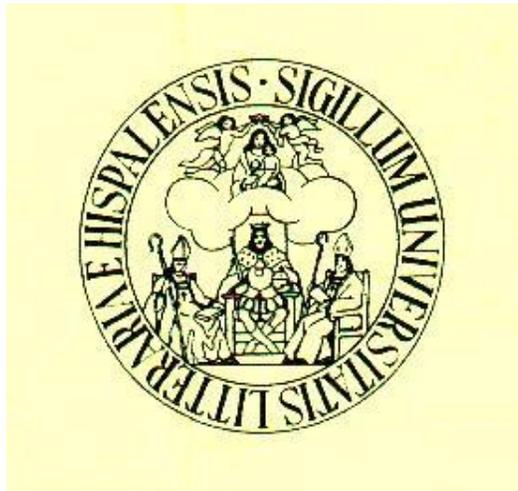


**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE CIRUGIA**



**NUEVOS ENFOQUES TERAPEUTICOS  
PARA EL SINDROME DE TOURETTE EN NIÑOS**

TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR

**Rafael García López**

Para optar al grado de Doctor en Medicina

**Sevilla, 12 de Mayo de 2006**

**UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA**

**Doctor Don Julio Romero González  
Jefe de Servicio de Pediatría  
del Hospital Materno-Infantil Universitario de Granada**

**CERTIFICA:**

Que el trabajo de investigación que presenta Don Rafael García López titulado **"Nuevos enfoques terapéuticos para el Síndrome de Tourette en niños"** ha sido realizado bajo mi dirección, y considero que tiene el contenido y rigor científico necesario, así como que cumple los requisitos legales exigidos para ser sometido al superior juicio de la comisión que nombra la Universidad de Sevilla, para optar al Grado de Doctor.

Y para que así conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido y firmo el presente certificado en Sevilla, a 12 de Diciembre de 2005.



Fdo: Dr. D. Julio Romero González



UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA

Doctor Don Mariano de las Mulas Béjar  
Catedrático de Anestesiología y Reanimación  
de la Universidad de Sevilla

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación que presenta Don Rafael García López titulado "**Nuevos enfoques terapéuticos para el Síndrome de Tourette en niños**" ha sido realizado bajo mi dirección, y considero que tiene el contenido y rigor científico necesario, así como que cumple los requisitos legales exigidos para ser sometido al superior juicio de la comisión que nombre la Universidad de Sevilla, para optar al Grado de Doctor.

Y para que así conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido y firmo el presente certificado en Sevilla, a 12 de Diciembre de 2005.

Fdo: Dr. D. Mariano de las Mulas Béjar

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA

Doctor Don Emilio Ignacio Perea-Milla López  
Epidemiólogo, Responsable de la  
Unidad de Investigación del Hospital Costa del Sol

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación que presenta Don Rafael García López titulado "**Nuevos enfoques terapéuticos para el Síndrome de Tourette en niños**" ha sido realizado bajo mi dirección, y considero que tiene el contenido y rigor científico necesario, así como que cumple los requisitos legales exigidos para ser sometido al superior juicio de la comisión que nombre la Universidad de Sevilla, para optar al Grado de Doctor.

Y para que así conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido y firmo el presente certificado en Sevilla, a 12 de Diciembre de 2005.



Fdo: Dr. D. Emilio Perea-Milla López

## AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Julio Romero González, no sólo por dirigir este trabajo sino por impulsarlo desde su origen, implicándose a nivel profesional y personal con entusiasmo, enseñándome y aprendiendo conmigo, y acompañarme en la sorpresa de indagar en la compleja mente humana.

Al Profesor Mariano de las Mulas Béjar, por acoger este trabajo en el ámbito de la Universidad y prolongar así su Magisterio, que tuve la suerte de obtener de él desde el comienzo de mi formación como anesthesiólogo.

Al Dr. Emilio Perea-Milla López, por sus enseñanzas en el campo de la epidemiología y su insustituible ayuda para la realización de este trabajo, pero sobre todo por su entusiasmo por el saber humano y por ser capaz de ver detrás de los números los matices del sufrimiento de los pacientes.

Al Dr. César Ruiz por su colaboración y dedicación en la parte clínica de este trabajo, su ayuda me ha resultado imprescindible como pediatra y gratificante como compañero.

Al Servicio de Pediatría por admitirme en su seno temporalmente, a todos los médicos, enfermeras, auxiliares y a Gema.

A Dña. Joana Pons por su apoyo desde la Biblioteca del Hospital Costa del Sol, por poner a mi disposición su tiempo y su profundo conocimiento de los recursos bibliográficos.

A D. Francisco Rivas de la Unidad de Investigación del Hospital Costa del Sol, por su apoyo técnico y su cordialidad.

A todos los miembros del Servicio de Anestesiología del Hospital Costa del Sol, por permitirme usurparles los medios informáticos de nuestro servicio con paciencia infinita, por su colaboración y amistad. En especial agradezco los consejos del Dr. Antonio Vivó Blasco y las críticas siempre reflexivas y atinadas del Dr. Miguel Martínez Martínez.

Al Servicio de Farmacia del Hospital Costa del Sol y en concreto a D. José Luis Moreno, por su participación en la fase de ensayo clínico de este trabajo.

A la Empresa Pública Hospital Costa del Sol, por la financiación del ensayo clínico y poner a mi disposición todos los recursos de apoyo a la investigación.

A Dña. Salud Jurado, presidenta y fundadora de la Asociación Andaluza de Síndrome de Tourette y Trastornos Asociados, por haber apoyado desde el principio este trabajo, por matizarlo siempre con acierto, por haberlo difundido entre sus afiliados y animarles a participar en el ensayo clínico, pero sobre todo por su magnífico e impagable trabajo al frente de la Asociación impulsando la investigación y reconfortando a los pacientes; el trabajo de personas como ella es impagable en nuestra sociedad.

Al Profesor Marcelo Berthier, al Profesor Emilio Fernández Álvarez y a la Dra. Maria Dolores Mora, por sus enseñanzas sobre los aspectos clínicos del Síndrome de Tourette.

A Dña. Kathleen Sala, por su desinteresada y magnífica traducción de la Yale Global Tics Scale Severity, sin la cual este trabajo no habría sido posible.

A Mrs. Bonnie L. Grimaldi, por sus reflexiones sobre el magnesio y el Síndrome de Tourette y por animarme desde Estados Unidos a realizar este trabajo.

Al Dr. José María Navarro Jarabo, por guiarme por los complejos cauces burocráticos de un ensayo clínico.

A Dña. Aurora Seco, por su ayuda y ánimo para dirigir este trabajo hacia la Universidad de Sevilla, a la que sirve con entusiasmo.

A Dña. Francisca Márquez Moyano, por aportar la idea origen de este trabajo y por su incansable lucha diaria contra el Síndrome de Tourette.

Para Mada,  
siempre en el recuerdo

A Rafa, Angela, Marta y Paqui

**El Síndrome de Tourette se ha observado en todas las razas, en todas las culturas, en todos los estratos de la sociedad...Areteo de Capadocia consignó hace casi dos mil años casos de ladridos y gestos crispados, de muecas, de extraños ademanes, de maldiciones y blasfemias involuntarias...algunos individuos mostraban una extraña despreocupación o indiferencia; otros una tendencia a realizar asociaciones extrañas, a menudo ingeniosas, de vez en cuando oníricas; algunos eran tremendamente impulsivos y provocadores, en un constante poner a prueba los límites físicos y sociales...podría pensarse que muchas profesiones quedarían vedadas a alguien con complejos tics y compulsiones...pero este no parece ser el caso...hay escritores, matemáticos, músicos, actores, disc-jockeys, trabajadores de la construcción, asistentes sociales, mecánicos, atletas...y cirujanos con el Síndrome de Tourette.**

**Oliver Sacks  
Un antropólogo en Marte**

	Página
<b>1. INTRODUCCION.....</b>	<b>1</b>
1.1 HISTORIA.....	2
1.2 EPIDEMIOLOGIA.....	4
1.3 DIAGNOSTICO.....	6
1.4 PATOLOGIA COMORBIDA.....	10
1.4.1 Trastorno por déficit de atención-hiperactividad.....	10
1.4.2 Trastorno obsesivo-compulsivo.....	10
1.4.3 Otros trastornos de la personalidad.....	11
1.5 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.....	12
1.6 EVOLUCION NATURAL.....	16
1.7 PATOGENESIS.....	19
1.7.1 Genética.....	19
1.7.2 Eventos perinatales adversos.....	22
1.7.3 Hipótesis hormonal androgénica.....	23
1.7.4 Elevada respuesta al estrés.....	23
1.7.5 Mecanismos autoinmunes postinfecciosos.....	23
1.7.6 Mecanismos bioquímicos.....	24
1.7.7 Alteraciones neurofisiológicas.....	28
1.7.8 Alteraciones anatómicas.....	29
1.8 TRATAMIENTO.....	32
1.8.1 Fármacos para el tratamiento del Síndrome de Tourette.....	33
1.8.1.1 Fármacos para el tratamiento de los tics.....	33
1.8.1.2 Fármacos para el tratamiento del trastorno por déficit de atención- hiperactividad.....	34
1.8.1.2 Fármacos para el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo.....	34
1.8.2 Tratamiento de los tics.....	35
1.8.3 Tratamiento del trastorno por déficit de atención-hiperactividad...37	37
1.8.4 Tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo.....	38
1.8.5 Otros tratamientos para el Síndrome de Tourette.....	39
1.8.6 Efectos secundarios del tratamiento farmacológico del Síndrome de Tourette.....	39
1.8.7 Tratamiento del Síndrome de Tourette con vitaminas y oligoelementos.....	40

1.9 MAGNESIO.....	42
1.9.1 Bioquímica del magnesio.....	42
1.9.2 Funciones del magnesio.....	44
1.9.3 Circuito del magnesio.....	46
1.9.4 Medición del magnesio.....	47
1.9.5 Déficit de magnesio.....	48
1.9.5.1 Causas del déficit de magnesio.....	48
1.9.5.2 Clínica del déficit de magnesio.....	49
1.9.5.3 Déficit de magnesio y kinureninas.....	51
1.9.5.4 Déficit de magnesio y vitamina B6.....	54
1.9.5.5 Déficit de magnesio y receptores N-metil-D-aspartato...56	
1.9.5.6 Déficit de magnesio y sustancia P.....	58
<b>2. HIPOTESIS.....</b>	<b>60</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>64</b>
<b>4. MATERIAL Y METODO.....</b>	<b>66</b>
4.1 SUJETOS.....	67
4.1.1 Pacientes.....	67
4.1.2 Criterios de inclusión.....	67
4.1.3 Criterios de exclusión.....	68
4.1.4 Medicación concomitante permitida.....	68
4.1.5 Consideraciones éticas. Normativa aplicable.....	70
4.1.6 Requisitos legales.....	70
4.1.7 Asociación de pacientes.....	72
4.1.8 Reclutamiento.....	72
4.1.9 Consentimiento informado para menores.....	73
4.1.10 Consentimiento informado para grabación.....	73
4.1.11 Compensación por lesiones.....	74
4.2 MEDICACION DEL ENSAYO.....	75
4.2.1 Magnesio.....	75
4.2.2 Vitamina B6 (Piridoxina).....	75
4.2.3 Asociación de magnesio y vitamina B6.....	76
4.2.4 Pidolato magnésico.....	77
4.2.5 Alfacetoglutarato de piridoxina.....	77

4.2.6 Dosificaciones y administración.....	78
4.2.7 Preparación de los tratamientos.....	79
4.3 METODO.....	80
4.3.1 Ensayo clínico.....	80
4.3.1.1 Tipo de ensayo clínico.....	80
4.3.1.2 Ambito.....	80
4.3.1.3 Reclutamiento de pacientes.....	80
4.3.1.4 Variables.....	81
4.3.1.5 Determinaciones.....	83
4.3.1.6 Retirada de pacientes individuales.....	84
4.3.2 Métodos específicos.....	86
4.3.2.1 Descripción del reclutamiento de casos.....	86
4.3.2.2 Descripción del grupo de ensayo.....	86
4.3.2.3 Validación de la Yale Global Tics Scale Severity.....	86
4.3.2.4 Evaluación de la eficacia.....	88
4.3.2.5 Evaluación de la seguridad.....	90
4.3.3 Instrumentación.....	94
4.3.3.1 Selección.....	94
4.3.3.2 Días de estudio.....	95
4.3.4 Análisis de datos.....	97
4.3.4.1 Consideraciones generales.....	97
4.3.4.2 Cálculo de la potencia y determinación del tamaño muestral.....	98
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>99</b>
5.1 DESCRIPCION DEL RECLUTAMIENTO DE CASOS.....	100
5.2 DESCRIPCION DEL GRUPO DE ENSAYO.....	102
5.3 VALIDACION DE LA YALE GLOBAL TICS SCALE SEVERITY.....	106
5.3.1 Validación de la reproducibilidad.....	106
5.3.2 Consistencia interna.....	110
5.4 EFICACIA DEL TRATAMIENTO ENSAYADO.....	116
5.4.1 Descripción de los resultados de eficacia obtenidos.....	117
5.4.2 Análisis de los resultados de eficacia obtenidos.....	125
5.4.3 Descripción del cambio de puntuación a lo largo de los diferentes tiempos de estudio.....	126

5.4.4	Análisis del cambio de puntuación a lo largo de los diferentes tiempos de estudio.....	128
5.4.5	Diferencias en la puntuación según la toma o no de tratamiento convencional además del tratamiento ensayado.....	129
5.4.6	Análisis de la puntuación según la toma o no de tratamiento convencional además del tratamiento ensayado.....	131
5.5	SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO.....	134
<b>6.</b>	<b>DISCUSION.....</b>	<b>135</b>
6.1	RESUMEN DE RESULTADOS.....	136
6.2	LIMITACIONES METODOLOGICAS DEL ESTUDIO.....	140
6.3	COMPARACION CON OTROS ESTUDIOS.....	142
6.4	VALORACION DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO ENSAYADO.....	149
6.4.1	Efecto del magnesio sobre el sistema nervioso central.....	151
6.4.2	Efecto del magnesio sobre el sistema nervioso periférico.....	152
6.4.3	Otros efectos del magnesio.....	154
6.4.4	Efecto de la vitamina B6 sobre los tics.....	155
6.4.5	Utilidad del tratamiento ensayado.....	156
6.5	IMPORTANCIA DEL ENSAYO.....	158
6.6	PLANTEAMIENTO DE NUEVOS ENSAYOS CLINICOS.....	159
<b>7.</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>161</b>
<b>8.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>164</b>
<b>9.</b>	<b>ANEXOS.....</b>	<b>189</b>
9.1	ABREVIATURAS.....	190
9.2	DEFINICIONES.....	192
9.3	ESCALA GLOBAL DE SEVERIDAD DE LOS TICS DE YALE (Traducción de la Yale Global Tics Scale Severity).....	195
9.4	FORMULARIO DE RECOGIDA DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS..	204
9.5	HOJA DE INFORMACION/CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE (Sujetos menores de edad).....	205
9.6	HOJA DE CONSENTIMIENTO DE GRABACION EN AUDIO DE LA ENTREVISTA CLINICA.....	211
9.7	FICHA TECNICA DE LOS FARMACOS DEL ENSAYO.....	213
9.7.1	Pidolato de magnesio (Actimag).....	213

9.7.2 Cetoglutarato de piridoxina (Conductasa).....	216
9.8 AUTORIZACION DEL ENSAYO CLINICO POR ORGANISMOS OFICIALES.....	223
9.8.1 Autorización de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.....	223
9.8.2 Autorización del Comité Autonómico de Ensayos Clínicos de la Junta de Andalucía.....	225

## **1.INTRODUCCION**

## **1.1 HISTORIA**

La primera descripción de este cuadro fue realizada en el año 1825 por Itard, en ella se exponía el cuadro clínico de una noble francesa que desde los 7 años de edad presentaba tics corporales persistentes, vocalizaciones de ladrillo y emisión de palabras obscenas. Debido al rechazo social que causó su cuadro vivió recluida hasta su muerte a los 85 años de edad (1).

En 1885 Georges Gilles de la Tourette realizó una descripción de 9 pacientes con tics motores y vocales (incluido el caso de Itard); algunos de ellos presentaban vocalizaciones obscenas y repetición de palabras que escuchaban (2).



Figura1. Georges Gilles de la Tourette.

Ya en 1889 Gilles de la Tourette amplió el estudio de estos 9 pacientes incorporando la descripción de problemas neurobiológicos asociados, entre los que destacaba la presencia de comportamientos obsesivo-compulsivos, fobias y ansiedad (3;4).

Durante el siglo XX se consideró al denominado Síndrome de Tourette (ST) como un cuadro psicológico, de inicio en la infancia (aunque la descripción inicial se basara fundamentalmente en adultos), y en el que el cuadro de tics era frecuentemente precedido por otros trastornos del comportamiento. La sucesiva ampliación del espectro de sintomatología acompañante y su descripción más frecuente llamaron la atención sobre él (3).

La valoración sobre su etiología cambió en los años sesenta al observar que los fármacos neurolépticos mejoraban la sintomatología del ST, pasando a considerarse un cuadro neurológico en lugar de psicológico (5-7).

En los años setenta se describió una agregación familiar en los pacientes con ST que orientó su estudio hacia posibles factores genéticos y/o ambientales (8-10).

En el cambio del siglo XX al XXI el desarrollo de los conocimientos neurológicos y los avances en el estudio del genoma humano han llevado a un mayor estudio de este complejo síndrome, calificado por algunos expertos como un auténtico puzzle; esfuerzos impulsados sin duda por las familias y asociaciones de afectados por el ST (11).

Hoy se considera el ST como un cuadro neurológico, relativamente común, con una base genética, con muy diferente penetrancia, que cursa con tics motores y fónicos crónicos, que pueden estar acompañados de una patología comórbida y con una peculiar evolución natural de remisiones y exacerbaciones (12).

## **1.2 EPIDEMIOLOGIA**

Tradicionalmente el ST se consideró un trastorno poco habitual, pero hoy esta percepción está cambiando.

Los tics son considerados el trastorno neurológico más frecuente de la infancia, afectando en algún momento al 0,7–4,2% de los niños (12). Otros autores consideran su prevalencia el 1-3% de la población escolar (13;14).

La frecuencia es mayor en niños con problemas escolares; así se ha referido que en niños incluidos en programas de educación especial hasta el 26% de estos presentaban tics.

Si consideramos no solamente los tics, sino el síndrome en su conjunto, estos mismos autores consideran que la prevalencia del ST es de 4-5 casos por cada 10.000 personas (en cualquier edad), pudiendo llegar a 5-30 casos cada 10.000 niños (15).

El ST es considerado una enfermedad rara. Esta definición viene dada por su baja prevalencia en la población. Mientras que en Estados Unidos se considera como tal aquella enfermedad con una frecuencia menor de 7,5/10.000 y en Japón 4/10.000, en la Unión Europea se considera así a la que tiene una prevalencia inferior a 5/10.000.

Así se encuentra catalogada como enfermedad rara por la Junta de Andalucía y aparece en su Lista de enfermedades raras, susceptibles de ser analizadas en la base de datos del Conjunto Mínimo Básico de Datos al Alta Hospitalaria, con sus correspondientes códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades, (novena revisión). Apareciendo con el código 307.23 (Gilles de la Tourette, síndrome de) en el epígrafe de trastornos de la personalidad. Esta lista es fruto del trabajo de red epidemiológica de investigación de enfermedades raras (REPIER) (16).

Este trastorno se ha identificado en todas las razas y estratos sociales por igual (17;18).

Predomina en varones sobre las mujeres en proporción 3-1 (19). No obstante, si se considera en las mujeres la patología obsesiva como equiparable al ST en los varones, la prevalencia se iguala entre ambos sexos (20).

Existe una agregación familiar que se ha relacionado con factores ambientales y genéticos. Hoy se considera que tiene una base genética con diferente grado de penetrancia, y se han relacionado diversos *locus* cromosómicos (21;22).

La sintomatología de los niños es más intensa cuando la transmisión es bilineal (materna y paterna) (23).

### **1.3 DIAGNOSTICO**

El diagnóstico del ST es clínico. Los criterios se definen en el DSM-IV como (24;25):

1 - Presencia de múltiples tics motores crónicos y uno o más tics vocales presentes en algún momento durante la evolución de la enfermedad, aunque no necesariamente al mismo tiempo que los motores.

2 - Los tics ocurren muchas veces al día (generalmente en brotes), casi todos los días o de forma intermitente durante un tiempo superior a un año; y durante este tiempo, no se observará un periodo de más de tres meses consecutivos libre de tics. El trastorno causa un acentuado malestar o un impedimento significativo en las áreas sociales, ocupacionales u otras áreas importantes de funcionamiento.

3 - El inicio de los tics ocurre antes de los 18 años de edad.

4 - El trastorno no se debe a efectos psicológicos directos de una sustancia (por ejemplo, estimulantes) o a una condición médica general (por ejemplo, enfermedad de Huntington o encefalitis postviral).

5 - A menudo presenta patología neurológica comórbida. Esta patología acompañante no siempre se presenta pero habitualmente es la que marca la gravedad del cuadro (26). Consiste en la existencia de un trastorno por déficit de atención-hiperactividad (TDAH) (27), trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) (28) y otros trastornos del comportamiento (pobre control de los impulsos, tendencia autolesiva, etc) (12;29).

También pueden presentar estos niños alergia, asma (30), dermatitis, migraña (31), bruxismo, síndrome de las piernas inquietas (32;33), ansiedad (34) y trastornos del sueño (35).

El ST ha sido definido por algún autor como un auténtico puzzle.

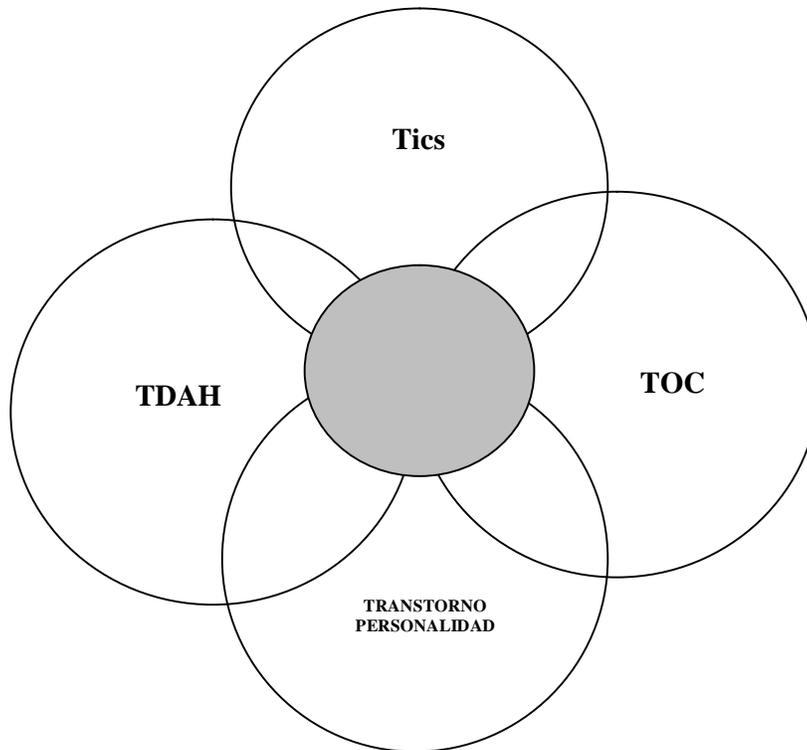


Figura 2. "Puzzle" diagnóstico del ST

Los tics que presentan estos niños son tanto motores como fónicos y estos últimos pueden no ser reconocidos como tales en un principio (36).

Los tics son movimientos involuntarios, breves, súbitos, arrítmicos, recurrentes y estereotipados; en apariencia análogos a un movimiento voluntario (3).

Los tics motores pueden ser simples, como por ejemplo: parpadear, desviar los ojos, realizar gestos faciales simples, contraer la nariz, abrir la boca, contraer los hombros, sacudir la cabeza, cerrar las manos o contorsionar los dedos.

Los tics motores simples suelen ser la forma de inicio del cuadro, sobre todo con movimientos de parpadeo y olfateo.

Los tics motores complejos son: sacudir la cabeza, lanzar el brazo, frotarse, flexionar el tronco, patalear, sacar la lengua, hacer sentadillas, golpearse o morderse, volver a caminar los pasos, tocarse a sí mismo, hacer contorsiones al caminar, tocar a terceras personas u objetos, olfatear objetos, brincar, saltar, copropraxia (realización de gestos obscenos) o ecopraxia (repetir los gestos realizados por otros).

Los tics fónicos simples son ruidos involuntarios desarticulados y sonidos producidos por el paso de aire por la nariz o la boca, como por ejemplo: toser, soplar, sorber, esnifar, chupar, aclararse la garganta, ladrar, gruñir, rechinar, bufar, emitir ruidos, quejidos o gritos (36).

Los tics fónicos complejos son sonidos involuntarios articulados con un significado lingüístico, vocalizaciones complejas, como por ejemplo: cantar, silbar, tararear, ecolalia (repetición de palabras de terceros), palilalia (repetición de sus propias palabras), coprolalia (vocalización involuntaria, reiterada, de palabras o frases referentes a excrementos u obscenas) decir frases fuera de contexto, inapropiadas u obscenas.

Estos pacientes presentan típicamente tics fónicos en algún momento del cuadro, generalmente simples (como la emisión de sonidos guturales) o a veces complejos (como la ecolalia o la coprolalia) (12).

La coprolalia siempre ha sido considerado el síntoma más llamativo del cuadro desde su descripción inicial (2).

Aunque no siempre se presenta, es muy desintegrador de la vida social y afectiva del paciente; pudiendo llegar a presentarse casos de auténtica coprolalia maligna, que requiere un tratamiento agresivo (37).

## **1.4 PATOLOGÍA COMORBIDA**

El ST puede acompañarse de importante patología comórbida (11).

### **1.4.1 Trastorno por déficit de atención-hiperactividad (TDAH):**

El déficit de atención-hiperactividad puede llegar a ser un cuadro severo que altera enormemente el desarrollo educacional del niño. Suele comenzar sus manifestaciones antes incluso que los primeros tics, sobre los tres o cuatro años de edad (27).

Presentan una habilidad disminuida para mantener la atención, hiperactividad e impulsividad. Pueden ser predominantemente inatentos o predominantemente hiperactivos. Para considerarse como tal deben presentar síntomas en dos o más ambientes y tener una clara evidencia de impedimento clínico significativo en el funcionamiento social, académico u ocupacional (25).

Su presencia no se acompaña de una mayor intensidad de los tics, aunque el TDAH es común en aquellos con sintomatología de tics más grave (38).

Alteraciones en el cortex prefrontal han sido relacionadas tanto con el ST como con el TDAH (39).

### **1.4.2 Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC):**

El trastorno obsesivo-compulsivo se suele iniciar sobre los siete u ocho años, generalmente después de los tics, siendo a veces muy invalidante para el niño. Se manifiesta tanto en forma de obsesiones (pensamiento reiterados) como compulsiones (tendencia a comportamientos repetitivos) (28).

Los comportamientos obsesivos compulsivos son frecuentes en la población general, llegando a observarse hasta en hasta el 30-60% de las personas (40), pero se consideran un trastorno obsesivo compulsivo cuando las actividades son lo suficientemente graves como para causar aflicción, ocupan más de una hora al día o tienen un impacto significativo en la función o rutina normal o en las actividades escolares y sociales (25).

#### **1.4.3 Otros trastornos de la personalidad:**

Estos pacientes también pueden presentar otros problemas del comportamiento, como **pobre control de los impulsos** o **tendencias autolesivas** (12).

La frecuencia de **depresión** y **ansiedad** es mayor que en la población general (41;42).

Pueden presentar un **comportamiento desafiante** de forma persistente o repetida contra las normas de la sociedad (43).

Muchos de ellos presentan **trastornos del sueño**, como insomnio o parasomnias (sonambulismo, terrores nocturnos, somnolencia o enuresis) (44).

Varios de los trastornos descritos pueden llevar a que estos niños presenten **dificultad de aprendizaje**, siendo la prevalencia de ST mayor en los centros educativos de niños con dificultades (15;45).

Pero muchos de los niños con ST tienen una adecuada evolución educativa sin necesidad de un apoyo especial (14).

Se está relacionando el ST con **trastornos del lenguaje**. Comparados con sujetos sanos presentan una mayor desorganización y dificultad en la capacidad de comunicación. Esto podría reflejar una alteración en el córtex prefrontal (46).

## **1.5 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL (3;12)**

### **1. CAUSAS PRIMARIAS**

#### **1.1 Tics Esporádicos:**

Tics motores o fónicos transitorios (menos de 1 año).

Tics motores o fónicos crónicos (más de 1 año).

#### **1.2 Trastornos Hereditarios:**

Enfermedad de Huntington.

Neuroacantocitosis.

Distonía primaria.

Neurodegeneración con acúmulos cerebrales de hierro tipo 1 (Enfermedad de Hallervorden-Spatz).

Esclerosis tuberosa.

Enfermedad de Wilson.

### **2. CAUSAS SECUNDARIAS**

#### **2.1 Traumatismos Craneoencefálicos.**

#### **2.2 Infecciosas:**

Encefalitis vírica.

Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob.

Corea de Sydenham.

Neurosífilis.

Síndrome PANDAS.

### 2.3 Fármacos:

Anfetaminas.  
Metilfenidato.  
Pemoline.  
Levodopa.  
Cocaína.  
Carbamazepina.  
Fenitoina.  
Fenobarbital.  
Lamotrigina.  
Antipsicóticos.  
Bloqueantes receptores dopaminérgicos.

### 2.4 Tóxicos:

Monóxido de Carbono.  
Síndrome fetal por alcohol.  
Exposición intrauterina a drogas abuso.

### 2.5 Trastornos del desarrollo:

Encefalopatía estática.  
Retraso mental.  
Autismo.  
Síndrome de Asperger.  
Trastorno del sobresalto (hiperreflexia).

2.6 Alteraciones cromosómicas:

Síndrome de Down.

Síndrome de Klinefelter.

Cariotipo XYY.

Cariotipo XXX.

Síndrome del cromosoma X frágil.

Mosaicismo 9p.

Monosomía 9p.

Trisomía parcial cromosoma 16.

Citrulinemia.

Síndrome Beckwith-Wiedeman.

2.7 Accidentes cerebro-vasculares.

2.8 Enfermedades neurodegenerativas:

Enfermedad de Parkinson.

Parálisis supranuclear progresiva.

2.9 Esquizofrenia.

2.10 Síndromes neurocutáneos.

2.11 Otros trastornos:

Estereotipos y manierismos.

Comportamiento autoagresivo.

Compulsiones.

Akatisia.

Síndrome de Maine.

Excesivo sobresaltamiento.

Síndrome piernas inquietas.

## 1.6 EVOLUCION NATURAL

Por definición, la sintomatología del ST aparece siempre antes de los 18 años de edad (24), aunque el *Tourette Síndrome Classification Study Group* lo extiende hasta los 21 años (47).

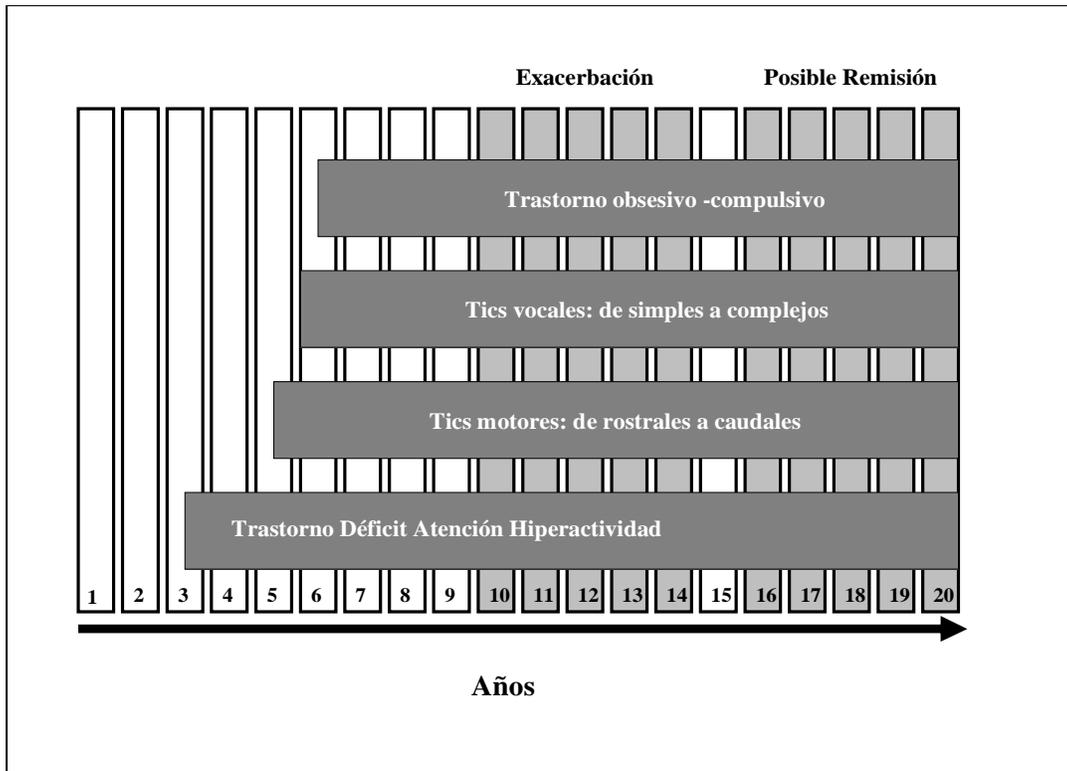


Figura 3. Evolución Natural del ST

Los tics se inician hacia los siete años de edad comenzando por tics motores o fónicos simples, y posteriormente se van haciendo complejos. El tic de inicio más frecuente es el parpadeo. Siempre se cronifican (más de un año). Empeoran y mejoran en periodos de dos o tres meses. Aparecen unos tics nuevos y otros desaparecen o vuelven a aparecer posteriormente. Generalmente evolucionan de más simples a más complejos y de cabeza a extremidades inferiores (3).

Primero suelen aparecer los tics motores y posteriormente los fónicos, generalmente entre 2 y 3 años después.

Causan gran angustia al niño, que intenta reprimirlos, y puede lograrlo durante un tiempo limitado, con un gran esfuerzo psicológico por su parte y tras el cual reaparecen de forma abrupta y más intensa.

Los tics cuando son severos interfieren con la vida afectiva, familiar, social y educativa del niño.

A los 18 años de edad, el 50% de los niños en seguimiento se encuentran libres de tics (48). Otros autores elevan este porcentaje hasta el 73% de los casos (49).

En un estudio con un seguimiento entre 5 y 15 años, se consideró una mejoría entre discreta y moderada en el 91% de los casos, el 28% pudo suspender el medicamento y el 52% mejoró de forma espontánea (50).

Los pacientes en los que persiste su patología en la edad adulta, habitualmente presentan una disminución en la gravedad de su sintomatología (51).

La patología comórbida suele preceder a la aparición de los tics. Hacia los 3-6 años de edad pueden mostrar TDAH (34), predominando muchas veces el componente de déficit de atención (52).

Posteriormente a la aparición de los tics, de los 7-8 años en adelante, puede aparecer TOC (48), presentando obsesiones (pensamientos reiterados) o compulsiones (realización imperiosa de acciones o rituales) (40).

Otros trastornos del comportamiento también pueden darse con más frecuencia que en la población general: pobre control de los impulsos, ataques de ira, conducta sexual inapropiada, tendencias autolesivas, comportamiento antisocial, conducta desafiante, ansiedad y depresión (53).

El cuadro empeora de los diez a los catorce años y habitualmente mejora hacia los dieciséis o veinte años (12).

Típicamente el cuadro empeora en situaciones de nerviosismo, toma de fármacos catecolaminérgicos o corticoides (54).

## **1.7 PATOGENESIS**

La patogénesis del cuadro no es bien conocida.

Desde las primeras descripciones se encontró una cierta agregación familiar (4).

La evolución natural del cuadro durante la pubertad y su mayor incidencia en varones frente a mujeres orienta a una relación hormonal (55).

Si bien durante un siglo se consideró un cuadro eminentemente psiquiátrico, la respuesta a neurotransmisores llevo a buscar una base bioquímica al trastorno (56).

Los factores implicados en la patogénesis del cuadro son:

### **1.7.1 Genética:**

Ya en su artículo de 1885 Gilles de la Tourette comunicaba que en uno de los nueve casos (una chica de quince años), su padre presentaba un tic facial (2).

Tradicionalmente se ha descrito de forma vertical una transmisión intrafamiliar. Se trasmite una vulnerabilidad o predisposición a padecer tanto ST como su patología comórbida, pero su base genética no está bien definida y parece compleja (20). La agregación familiar es muy frecuente. Se ha hablado de una transmisión autosómica dominante con diferente penetrancia (mayor en los varones) y una expresión variable (ST completo, tics crónicos, tics transitorios, TOC, TDAH).

Estudios con gemelos monocigóticos muestran una concordancia en los tics del 89-94% en ambos, pero con diferente intensidad, morfometría y alteraciones neuropsicológicas, que parece indicar una influencia ambiental en la expresión clínica del trastorno (57).

Un 25-41% de las familias con ST presentan una transmisión bilineal. La transmisión bilineal del trastorno se relaciona también con una mayor intensidad de los síntomas, hablando a favor de una alteración poligénica (23).

Se han buscado deleciones o traslocaciones en diversos sitios cromosómicos que pudieran relacionarse con el ST (58).

No se ha encontrado un gen único que se pueda identificar con el trastorno. Son múltiples los estudios genéticos publicados y actualmente en marcha para localizar los genes implicados en el ST (22).

Una revisión sistemática de 76 familias afectadas mostró dos regiones (4q y 8p) que parecían relacionarse con los genes implicados en el cuadro (21).

Recientes estudios sugieren una posible implicación del sitio genético 11q23 con el ST. Así parece indicarlo un prolongado estudio sobre una familia franco-canadiense (59).

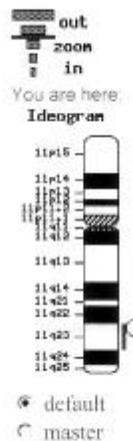
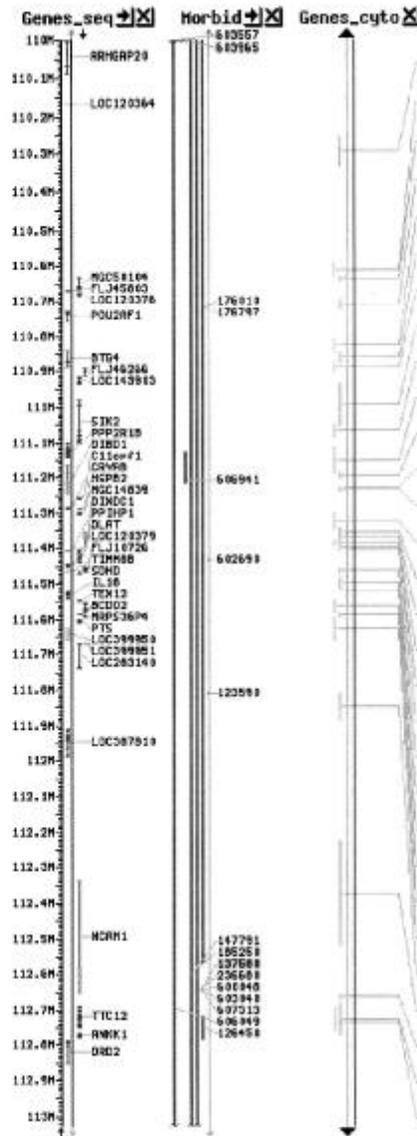


Figura 4. Cromosoma 11. El sitio 11q23 ha sido implicado como posible alteración relacionada con el ST



**Summary of Maps:**

Map 1: Genes On Sequence

[Table View](#)

Region Displayed: **110M-113M bp** [Download/View Sequence/Evidence](#)

Total Genes On Chromosome: **1692**

Genes Labeled: **36** Total Genes in Region: **36**

Map 2: OMIM Morbid

[Table View](#)

Region Displayed: **11q23.1-11q23.2**

Total Phenotypes On Chromosome: **149**

MIM# Labeled: **16** Total Phenotypes in Region: **16**

Map 3: Genes On Cytogenetic

[Table View](#)

Region Displayed: **11q23.1-11q23.2**

Figura 5. Despliegue de genes del sitio 11q23, mostrando las posibles alteraciones genéticas respecto a la normalidad

Los genes reguladores de la síntesis de los receptores D2 postsinápticos se encuentran en las regiones q22 y q23 del cromosoma 11 (60).

Pero son varios genes los que se han considerado como candidatos para estar en el origen del ST, incluyendo los reguladores de diversos receptores dopaminérgicos, transportadores dopaminérgicos, genes noradrenérgicos y serotoninérgicos (58;61).

Recientemente, además del cromosoma 18q22 (62), ha sido implicado el 7q31 (63).

Cada una de estas variaciones genéticas de forma aislada no es verosímil que conduzca a la enfermedad, pero en conjunto, estos genes podrían tener un efecto acumulativo importante (64).

### **1.7.2 Eventos adversos perinatales:**

Los estudios con gemelos monocigóticos muestran una concordancia importante para presentar tics, pero con diferente intensidad, morfometría y alteraciones neuropsicológicas. Así en un estudio con 16 gemelos monocigóticos se encontró que el tener un menor peso al nacer, es un fuerte predictor de mayor severidad de los tics (57).

También se encontró que una puntuación baja del test de Apgar a los 5 minutos se relacionó con una mayor incidencia de tics (65). En general se ha hablado de eventos adversos durante el periodo perinatal o prenatal, con hipoxia o isquemia, como factores predisponentes al desarrollo de ST (66).

Algunos niños con antecedentes familiares de TOC y con lesiones isquémicas por hipoxia en los ganglios de la base desarrollaron un síndrome de Asperger y ST (67).

### **1.7.3 Hipótesis hormonal androgénica:**

Los varones sufren con una proporción 3/1 una mayor incidencia de la enfermedad. Esta apreciación ha conducido a la hipótesis de que los andrógenos podrían desempeñar un papel en momentos críticos del desarrollo fetal (55). Y se ha ensayado basándose en ello una terapia antiandrogénica en el ST (68).

### **1.7.4 Elevada respuesta al estrés:**

Los tics empeoran claramente en momentos de estrés emocional y escolar (54).

En un estudio comparado pacientes afectados de ST con controles sanos, se apreció que antes de una punción lumbar, los pacientes con ST presentan unos niveles séricos más elevados de catecolaminas (69).

El hallazgo de niveles más elevados de noradrenalina y corticoides en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con ST respecto a controles podría deberse a una mayor reactividad del eje hipotálamo-hipofisario y del sistema simpático (70;71).

### **1.7.3 Mecanismos autoinmunes postinfecciosos:**

Una hipótesis autoinmune postinfecciosa se ha planteado también, como una posible contribución a la patogénesis del ST.

Se ha sugerido que el *Streptococo beta hemolítico del grupo A*, fuera el posible desencadenante de los tics a través de un mecanismo autoinmune similar a la Corea de Sydenham. Así se ha descrito el síndrome PANDAS (*Paediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal Infection*) (72;73).

En el Síndrome PANDAS el inicio es más brusco, tras una infección, y se detectan anticuerpos antineuronales contra las neuronas de los ganglios de la base (74-76).

En un estudio con cien pacientes con ST se encontró que en un subgrupo que llegaba hasta el 64% de los niños, y 68% de los adultos, se encontraban anticuerpos antineuronales similares a los presentes en la Corea de Sydenham, así como serología de infección reciente por estreptococos. Los autores concluían que en un subgrupo de pacientes de ST la patogenia coincidía con la de la Corea de Sydenham (76).

### **1.7.6 Mecanismos bioquímicos:**

Se ha pensado en un trastorno de los neurotransmisores centrales como causa del ST por, la relativa respuesta a la modulación del sistema dopaminérgico y por la ocasional observación mediante PET de un incremento de densidad de transporte de dopamina presináptica y de receptores postsinápticos D2 de dopamina (77;78).

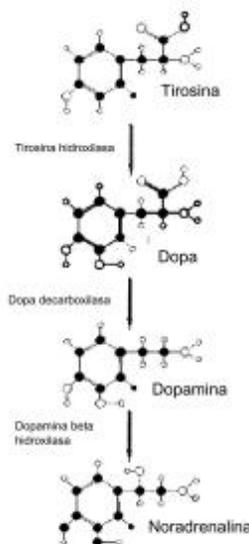


Figura 6. Síntesis neurotransmisores tipo amina

**- Dopamina:**

Es una pequeña molécula neurotransmisora del tipo de las aminas que es secretada por neuronas que tienen su origen en la sustancia negra. Estas neuronas terminan principalmente en la región estriada de los ganglios de la base (79;80).

Otros neurotransmisores de tipo amina son la noradrenalina, adrenalina, serotonina e histamina.

Mientras que la noradrenalina es una molécula excitadora y la serotonina inhibidora, la dopamina se comporta como excitadora en algunas áreas e inhibidora en otras.

La sustancia negra se halla en la parte anterior del mesencéfalo superior y sus neuronas envían terminaciones nerviosas principalmente al núcleo caudado y al putamen, donde secretan dopamina.

Otras neuronas situadas en regiones adyacentes también secretan dopamina, pero éstas envían sus terminaciones a las áreas ventrales del cerebro, en especial al hipotálamo y al sistema límbico.

La dopamina se cree que actúa fundamentalmente como transmisor inhibitor en los ganglios de la base, pero es posible que en alguna de las otras áreas del cerebro sea excitadora. La destrucción de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra es la causa básica de la enfermedad de Parkinson.

**- Serotonina:**

Es secretada por núcleos que tienen su origen en el rafe medio de tallo cerebral, y se proyectan a muchas áreas del cerebro, especialmente al hipotálamo y a las astas dorsales de la médula espinal. Actúa como inhibidor en las vías del dolor en la médula, modula el estado anímico de la persona y quizás el sueño.

En la línea media de la parte inferior de la protuberancia y del bulbo se encuentran varios núcleos muy finos llamados núcleos del rafe. Muchas de estas neuronas secretan serotonina. Envían muchas fibras al diencéfalo y menos a la corteza cerebral, otras descienden a la médula espinal.

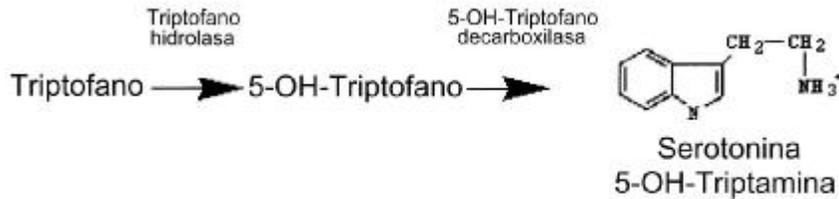


Figura 7. Síntesis de serotonina

#### - Noradrenalina:

Es secretada por muchas neuronas cuyos cuerpos celulares están localizados en el tallo cerebral y en el hipotálamo, controlando la actividad global y el estado anímico de la persona. En la mayoría de las regiones es excitadora, aunque en algunas regiones activa receptores inhibidores. También se secreta por neuronas postganglionares del sistema nervioso simpático, excitando unos órganos e inhibiendo otros.

El *locus ceruleos* es una pequeña área que se encuentra en ambos lados y por detrás de la unión entre la protuberancia y el mesencéfalo. Fibras de esta área se extienden por todo el encéfalo y secretan noradrenalina.

**- Neurotransmisores y Síndrome de Tourette:**

En el ST existiría un desorden de la neurotransmisión sináptica resultante de la desinhibición del circuito córtico-estriado-talámico-cortical, ya que responde relativamente al control con neurolépticos (81).

Varios hechos parecen indicar que una sobresensibilización del receptor de la dopamina estriatal es, al menos en parte, la razón del trastorno de los tics (82-84):

- Los antagonistas de los receptores D2 de la dopamina se han mostrado como los fármacos más eficaces para suprimir los tics, siendo el haloperidol el fármaco tipo de este grupo (56;85).
- Un reciente estudio postmortem mostró una alta densidad de receptores D2 postsinápticos en el córtex prefrontal (77).
- Estudios en gemelos monocigóticos sugieren que diferencias en los receptores D2 de la dopamina en el núcleo caudado afectan a la severidad del ST (86).
- Un incremento en la capacidad de transporte presináptica de la dopamina ha sido implicado en la fisiopatología del ST (81;87).
- Se han identificado niveles disminuidos de ácido homovalínico (metabolito de la dopamina), en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con ST (88).
- El fenómeno de la discinesia tardía, posteriores a una terapia crónica con antagonistas de la dopamina, se atribuye a una sobrerregulación compensadora de receptores posterior a un bloqueo de larga duración (89;90).

No obstante, otros estudios han puesto en tela de juicio la sobresensibilización a la dopamina, al constatar la disminución de los tics tras la administración de fármacos estimulantes dopaminérgicos como la levodopa (91), el agonista del receptor de dopamina pergolide (92) y el psicoestimulante metilfenidato (93-95).

En los pocos cerebros que han podido ser estudiados postmortem se han encontrado, niveles disminuidos de serotonina (96), glutamato en el *globus pallidus* (97) y AMP cíclico en el cortex (98). Las alteraciones del AMP cíclico no se han confirmado en estudios posteriores (99).

El tratamiento con fármacos inhibidores de la recaptación de la serotonina como la fluoxetina, mejora la incidencia de tics y sobre todo el TOC (100).

#### **1.7.7 Alteraciones neurofisiológicas:**

En la EEG convencional se han encontrado alteraciones inespecíficas. Con análisis cuantitativos los resultados han sido variables, no pudiéndose ver un patrón característico (101;102).

En estudios polisomnográficos se ha encontrado un aumento del tiempo de latencia del sueño y de la fase REM, con disminución del tiempo de sueño en esta fase y en el total; también se han visto un aumento de los despertares nocturnos. Esto sugiere una disfunción de las neuronas del sistema nigro-striatal (102).

La sustancia negra actúa como inhibidor o moderador de todo el concierto extrapiramidal, regulando el tono general. Su destrucción experimental hace perder esa inhibición adoptando el animal una rigidez tipo parkinson.

Estudios EEG/EMG promediado han mostrado tanto ausencia como presencia de potencial premovimiento (101).

Los potenciales evocados auditivos, visuales y somatosensoriales son normales. Se ha visto un enlentecimiento de la capacidad de despertar y de atención. Los potenciales evocados auditivos de larga latencia estaban aumentados en pacientes con TDAH y disminuidos en aquellos con TOC (103).

### 1.7.8 Alteraciones anatómicas:

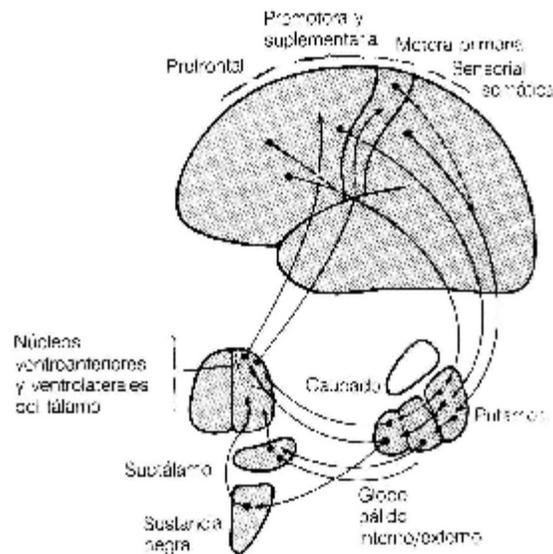


Figura 8. Circuito del putamen a través de los ganglios de la base para la ejecución subconsciente de movimientos

El putamen recibe señales de entrada de las partes de cerebro adyacentes a la corteza motora primaria regresando a la corteza motora. Guardan relación con este circuito otros tres (104):

- Del putamen al globo pálido externo, al subtálamo, al hipotálamo y de regreso a la corteza motora.
- Del putamen al globo pálido interno, a la sustancia negra, a los núcleos del tálamo y de regreso a la corteza motora.
- Un circuito de retroalimentación del globo pálido externo al subtálamo para volver al globo pálido externo.

No existen modelos animales para estudiar el ST.

Hay pocos estudios postmortem en cerebros de pacientes con ST (77;99;105;106).

Sin embargo, los avances en neuroimagen y técnicas neurofisiológicas han hecho posible examinar circuitos neurológicos implicados en el control de los movimientos, en sujetos vivos (107).

Los pacientes de ST pueden suprimir de forma voluntaria y temporal la presencia de tics. Este control voluntario de los tics se relacionó con activación de regiones del cortex prefrontal y del núcleo caudado y una desactivación bilateral del putamen y del *globus pallidus* (108).

Recientemente en un estudio postmortem se observó un aumento de receptores D2 postsinápticos en el cortex prefrontal (77).

El estudio postmortem de un paciente con ST encontró una ausencia de tinción del *globus pallidus* con disnorfina, sugiriendo un papel en esta patología (105).

Otro estudio postmortem mostró una disminución del AMP cíclico en la corteza cerebral, indicando una posible disfunción de mensajeros neuroquímicos secundarios (106).

Esto es congruente con estudios en animales, que muestran que la estimulación química o eléctrica de la corteza prefrontal y del putamen puede producir respuestas motores y vocales que recuerdan a los tics.

Un reciente estudio comunicó la presencia de un incremento desproporcionado de la sustancia blanca en el lóbulo frontal derecho en pacientes con ST, respaldando la hipótesis de una implicación de la vía frontoestriatal en la fisiopatología de este trastorno (109).

Los trastornos de hiperactividad pueden conllevar un exceso de estimulación desde el tálamo hasta la corteza frontal, esto se ha visto en pacientes con ST, TDAH y TOC mediante estimulación magnética frontal transcraneal (26;110).

Un estudio con RNM de alta resolución ha mostrado un aumento de respuestas excitatorias frontales en los pacientes con ST con un descenso de los estímulos inhibitorios de lóbulo cerebral contralateral (111).

Algunos estudios de neuroimagen (RNM) vieron una pérdida de la asimetría normal del putamen y del núcleo pálido (112-115).

Se ha encontrado un aumento de la inervación dopaminérgica del núcleo estriado, con un aumento de los sitios transportadores de dopamina (116).

En general todos los estudios complementarios que se realizan a los niños con ST son normales, tanto de neuroimagen como bioquímicos.

## **1.8 TRATAMIENTO**

El tratamiento del ST es sintomático.

El primer punto del tratamiento del paciente con ST es una adecuada educación del niño, de sus familiares, profesores, amigos y resto de personas que se relacionan con él (117).

Las asociaciones de pacientes con ST, realizan una importante labor de información y apoyo a los pacientes y sus familiares. En España existen asociaciones nacionales y autonómicas bien organizadas y muy activas.

Las terapias cognitivo-conductuales juegan un papel importante para el manejo de las situaciones en estos pacientes (118).

El tratamiento médico se hace necesario cuando el cuadro interfiere con sus relaciones personales, estudios o trabajo (119).

Como las posibles alteraciones que sufran los pacientes son muy variables tanto en espectro como en intensidad, la elección de un determinado tratamiento debe realizarse de manera individualizada (12).

Este tratamiento deberá cambiar a lo largo del tiempo dada la historia natural del cuadro.

## **1.8.1 Fármacos empleados en el tratamiento del ST (3;11;12).**

### **1.8.1.1 Fármacos para el tratamiento de los tics.**

- Bloqueadores de los receptores dopaminérgicos:

Haloperidol 0,5 mg/día

Pimozide 2,0 mg/día

Risperidona 0,5 mg/día

Ziprasidona 20,0 mg/día

Flufenazina 1,0 mg/día

Tiotixeno 10,0 mg/día

Trifluoperazina 2,0 mg/día

Molindona 5,0 mg/día

- Fármacos depleccionantes de dopamina:

Anticolinérgicos: tetrabenazina 25,0 mg/día

- Otros fármacos empleados:

Benzodiazepinas: clonazepam 0,25 mg/día

Antiepilépticos: levetiracetam 250 mg/día

Antagonistas del Calcio: verapamilo, nifedipino

Antagonistas opiáceos: naltrexona 25 mg/día

Agonistas dopaminérgicos: pergolida 250 mcg/día

Ansiolíticos: buspirona 10 mg/día

Relajantes musculares: baclofeno 15 mg/día

Toxina botulínica.

Antiandrógenos.

Cannabinol.

Nicotina en parches.

### **1.8.1.2 Fármacos para el tratamiento del TDAH.**

- Estimulantes del sistema nervioso central:

Metilfenidato 5,0 mg/día

Pemoline 18,7 mg/día

Dextroanfetamina 5,0 mg/día

- Estimulantes noradrenérgicos:

Clonidina 0,1 mg/día

Guanfacina 1,0 mg/día

- Antidepresivos tricíclicos:

Imipramina 25 mg/día

Desipramina 25 mg/día

### **1.8.1.3 Fármacos para el tratamiento del TOC**

- Inhibidores de la recaptación de serotonina:

Fluoxetina 20,0 mg/día

Sertralina 50 mg/día

Paroxetina 20,0 mg/día

Fluvoxamina 50 mg/día

Venlafaxina 25 mg/día

- Antidepresivos tricíclicos:

Clomipramina 25 mg/día

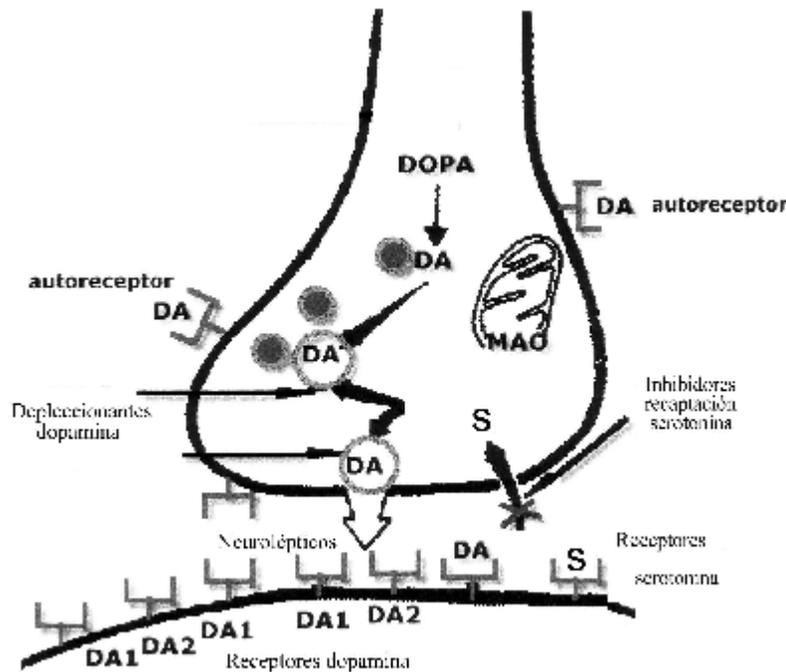


Figura 9. Mecanismo de acción de los fármacos empleados en el tratamiento del ST

### 1.8.2 Tratamiento de los Tics.

El tratamiento de elección de los tics son neurolepticos bloqueantes de los receptores D2 de la dopamina (56).

El fármaco tipo de este grupo es el haloperidol. En los últimos años se han incorporado al tratamiento otros neurolepticos atípicos como el pimozide con menores efectos secundarios aunque no exentos de ellos.

El haloperidol y el pimozide son los únicos fármacos aprobados para esta indicación por la *Food and Drugs Administration* (FDA) de Estados Unidos (12).

Recientes estudios consideran más efectivo al pimozide frente al haloperidol, además de presentar menos efectos secundarios, sobre todo a largo plazo (56).

No obstante el pimozide presenta efectos secundarios cardiacos relacionados con trastornos de la conducción (120).

Sin embargo, se están introduciendo en la clínica otros neurolépticos atípicos para el tratamiento del ST. El más extendido es la risperidona (121).

La ziprasidona es otro moderno y potente neuroléptico que en un estudio mostró un descenso significativo de la severidad de los tics (122).

El tratamiento a largo plazo con potentes neurolépticos puede conllevar graves efectos secundarios, fundamentalmente discinesia tardía (123-125).

Se han empleado tanto de forma aislada como combinada entre ellos, y en tratamientos a corto plazo (coincidiendo con las exacerbaciones) o prolongados (119;126).

Otros bloqueantes de los receptores de la dopamina usados en clínica han sido la flufenazina, el tiotixeno, trifluoperazina (12).

También la tetrabenazina (anticolonérgico débil) se ha mostrado como un poderoso fármaco contra los tics, bloqueando los receptores de dopamina y depleccionando de monoaminas (85;127); además de presentar la ventaja de no causar discinesia tardía, aún por aclarar totalmente.

El pergolide (agonista dopaminérgico) ha resultado inesperadamente útil en el tratamiento de los tics, quizás debido a que a dosis bajas causa inhibición presináptica (92).

Otro agonista dopaminérgico, el ropinirol está siendo ensayado también como tratamiento de los tics (128).

El levetiracetam es un fármaco antiepiléptico atípico que en ensayos clínicos se está mostrando útil en el tratamiento de los tics y de los problemas de comportamiento de los niños y adolescentes con ST (129).

El nifedipino parece tener el efecto de potenciar al haloperidol en el control de los tics (130).

Se están realizando ensayos con otros fármacos como la metoclopramida (131).

En pacientes seleccionados, con importantes tics distónicos dolorosos se ha empleado la toxina botulínica (132). También se ha empleado la toxina botulínica para tratar casos severos de tics fónicos y coprolalia maligna mediante su administración en las cuerdas vocales (37).

### **1.8.3 Tratamiento del Trastorno por Déficit de Atención-Hiperactividad (TDAH).**

Tradicionalmente se ha tratado con fármacos estimulantes del sistema nervioso central, cuyo fármaco tipo sería el metilfenidato (94).

El metilfenidato no aumenta los tics en los niños con ST frente a lo que pudiera suponerse desde el punto de vista teórico. Solo se ha referido algún caso de empeoramiento cuando ha sido utilizado a bajas dosis (95). Otros estudios han cifrado en un 25-50% el empeoramiento de los tics con el tratamiento con estimulantes (133).

Los estimulantes del sistema nervioso central pueden producir efectos secundarios indeseables (nerviosismo, irritabilidad, insomnio, anorexia, dolor abdominal y cefalea) (134).

Otros estimulantes del sistema nervioso central utilizados han sido el pemoline y la dextroanfetamina (93).

También se han usado drogas noradrenérgicas para el control de los impulsos (clonidina) (135), ya que inicialmente se consideró el TDAH como un trastorno noradrenérgico (136).

La clonidina es un agonista adrenérgico alfa-2 presináptico, que mejora los problemas de pobre control de los impulsos, pero también disminuye los tics (85).

La guanfenacina es un fármaco similar pero de vida media más larga y que parece ser más efectiva en pacientes en los que ha fallado el tratamiento con clonidina (137).

#### **1.8.4 Tratamiento del Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC).**

El TOC mejora con la administración de antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina cuyo fármaco prototipo es la fluoxetina (138;139).

Se han utilizado otros muchos fármacos de este grupo, como el citalopram (140;141).

La terapia cognitivo-conductual permite el mejor manejo de el cuadro obsesivo-compulsivo (142).

Se han comunicado 3 casos de pacientes con ST y TOC severo que han mostrado una mejoría tras estimulación talámica bilateral (143).

Los esfuerzos de investigación de nuevos tratamientos durante los últimos años se están centrando en probar nuevos neurolépticos atípicos como el aripiprazole (144), búsqueda de terapias inmunológicas y terapias psicológicas de apoyo (145).

### **1.8.5 Otros tratamientos para el ST.**

Otras pautas de tratamiento que se han planteado son:

Profilaxis antibiótica con penicilina (146).

Plasmaféresis (147).

Terapia con inmunoglobulinas (148).

Procedimientos quirúrgicos: ablación talámica o estimulación con alta frecuencia (149).

Estimulación electromagnética transcraneal (143).

### **1.8.6 Efectos secundarios del tratamiento farmacológico del ST.**

El tratamiento farmacológico del ST no está exento de efectos secundarios y complicaciones y son bastantes los niños que no responden bien a él.

El efecto secundario más típico y frecuente de los neurolépticos tradicionales es la sedación y la disforia. Estos efectos secundarios son dosis-dependientes.

Pero el efecto más temido es la discinesia tardía (123;124;150).

El pimozide produce alteraciones electrocardiográficas, con alteración del QT pudiendo conllevar a potenciales graves complicaciones (120).

En pacientes con alteraciones del citocromo P450 se han dado fatales interacciones medicamentosas al administrar pimozide junto con antibióticos macrólidos (151).

Con la ziprasidona recientemente se ha comunicado un caso de fallecimiento de un paciente incluido en un ensayo clínico (152). Este moderno neuroléptico produce cambios en el ritmo cardiaco, en el PR y en el intervalo QT (153).

### **1.8.7 Tratamiento del ST con vitaminas y oligoelementos.**

Recientemente se han producido comunicaciones anecdóticas fuera de textos científicos, en internet y otros medios de comunicación de experiencias de padres de niños con ST que manifestaban haber notado una mejoría importante en los tics de sus hijos mientras tomaban diversos compuestos multivitamínicos y minerales. Esta mejoría era al parecer significativa pero no total y la sintomatología generalmente reaparecía tras suspender la ingesta de estos preparados. Son al menos un centenar de casos y los preparados que tomaron eran heterogéneos pero con elementos comunes.

Una búsqueda sistemática en internet utilizando el buscador generalista Google introduciendo las palabras claves “Tourette síndrome”, “tics”; “vitamins” y “magnesium”, produce como resultado varios miles de páginas en la que se comunican experiencias de pacientes y familiares, así como recomendaciones de asociaciones de afectados que recomiendan el consumo de vitaminas y minerales para mejorar la sintomatología del ST.

En un artículo de revisión se incluye entre las posibilidades de tratamiento el uso de vitaminas y de “dietas de eliminación” pero sin citar fuentes (11).

En otro artículo se propone una hipótesis que pudiera sustentar una base teórica sobre la relación entre ST y la ingesta de vitaminas y minerales (154).

En dicho trabajo se plantea la hipótesis de que la deficiencia de magnesio (Mg) puede ser el precipitante central y la vía común que conduce a efectos en la sustancia P, kynureninas, receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y vitamina B6 que puede resultar en la sintomatología, tanto del ST como de su patología comórbida.

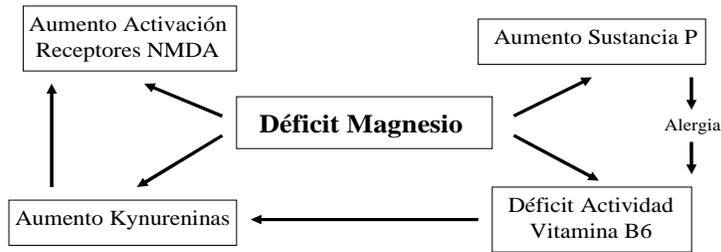


Figura 10. Posible implicación del déficit de Mg en el ST.

## 1.9 MAGNESIO.

### 1.9.1 Bioquímica del magnesio:

El Mg es el segundo catión intracelular más abundante en el organismo después del potasio y el cuarto teniendo en cuenta el medio intra y extracelular.

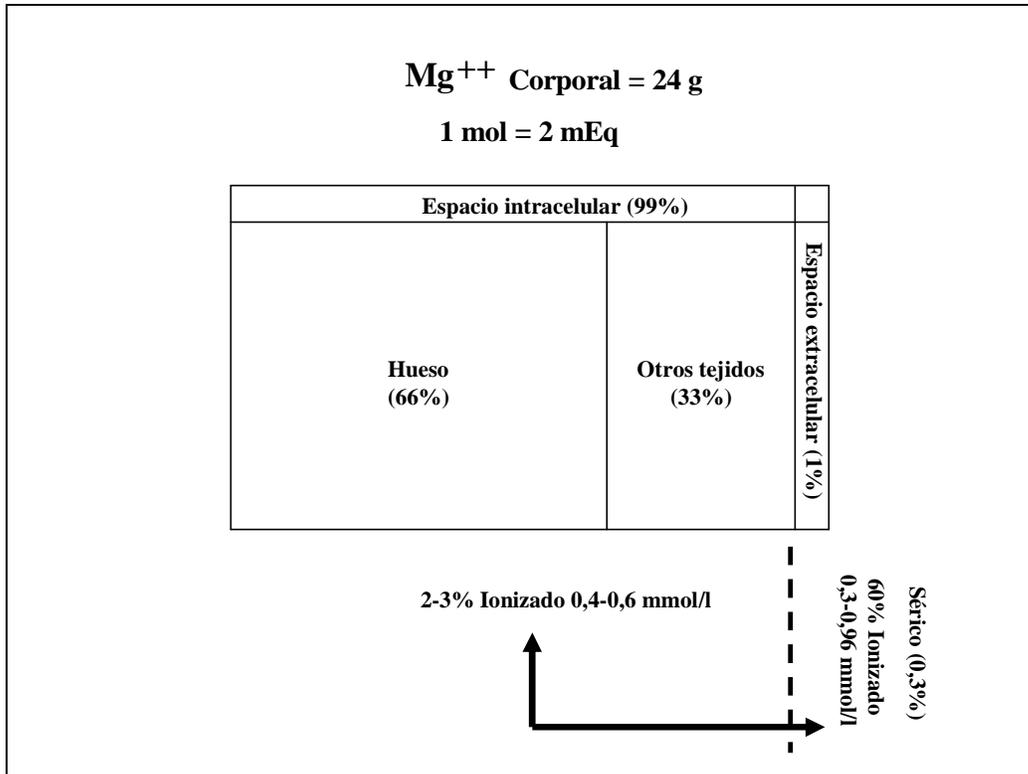


Figura 11. Presencia del Mg en el organismo humano.

El Mg tiene un peso molecular de 24. Es un catión divalente por tanto 1 mol = 2 mEq.

Es un ion fundamentalmente óseo e intracelular y sólo el 1% es extracelular, por ello los niveles plasmáticos de Mg no reflejan con exactitud su contenido corporal.

Su concentración plasmática es (155):

$$1,17 - 2,3 \text{ mg/dl} = 0,7 - 0,96 \text{ mmol/l} = 1,4 - 2,0 \text{ mEq/l}$$

La fracción activa del Mg es el iónico intracelular y sus niveles no se correlacionan bien con el extracelular.

Unicamente el 0,3% es sérico (156).

La concentración sérica de Mg viene regulada por la absorción gastrointestinal, la excreción renal y el intercambio con el compartimento óseo.

De esta pequeña cantidad el 63% se encuentra ionizado, un 19% unido a proteínas y el resto formando compuestos en forma de sales (citrato, bicarbonato o fosfato magnésico).

Esta última fracción de Mg ionizado extracelular se intercambia libremente con el Mg ionizado intracelular.

**La concentración de magnesio iónico intracelular es de 0,4-0,6 mmol/l.**

Un adulto sano contiene en su organismo unos 1000 mmol de Mg (24 g).

El 60% de él se encuentra en los huesos, el resto se distribuye entre el músculo esquelético y otros tejidos como el corazón y el hígado (157).

El intracelular está unido a quelantes como la adenosina trifosfato (ATP), adenosina difosfato (ADP) y otros. Unicamente el 2-3% es libre, lo que supone una concentración de 0,4-0,6 mmol/l (158).

## **1.9.2 Funciones del magnesio.**

Pueden dividirse en 3 categorías:

- Participar en el metabolismo energético.
- Activación de numerosas enzimas.
- Regular el paso de iones transmembrana.

### 1. Participar en el metabolismo energético:

Es cofactor de enzimas del metabolismo glucídico, de la síntesis y degradación de los ácidos nucleicos, proteínas y ácidos grasos; interviene en la oxidación mitocondrial y se encuentra unido al ATP dentro de la célula (159-161).

### 2. Activación de numerosas enzimas.

Es un cofactor de reacciones enzimáticas, particularmente de aquellas que se refieren a transferencia y utilización de energía, como reacciones de hidrólisis y transferencia de grupos fosfatos. La baja concentración de Mg conlleva un mal funcionamiento enzimático (162-164).

### 3. Regular el paso de iones transmembrana.

El Mg es un componente intrínseco de la Na-K-ATPasa, HCO<sub>3</sub>-ATPasa y Ca-Mg-ATPasa, regulando la relación Na/K y el transporte de Ca (163;164). Modula los canales de calcio (Ca<sup>2+</sup>-ATPasa y voltaje dependientes tipo L) en la membrana celular y en la membrana mitocondrial (165).

Regula la ATPasa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  estimulándola cuando se encuentra en bajas concentraciones, permitiendo la salida de potasio alterando la conductancia de la membrana y el metabolismo celular, por tanto es un estabilizador de la membrana (166;167). Este efecto se ha caracterizado bien en las proteínas del sarcolema (168;169).

El Mg disminuye los niveles de calcio en el citoplasma celular al disminuir la entrada del calcio extracelular y aumentar la captación del calcio en el retículo sarcoplásmico. Este es el efecto también que producen los antagonistas del calcio del tipo del nifedipino (170).

Concentraciones disminuidas de Mg libre intracelular se asocian a un aumento del calcio libre intracelular, resultando en las células musculares en un aumento de la contractilidad (171).

Disminuye la liberación de acetilcolina en la placa motora actuando como un relajante muscular y por tanto potencia los relajantes musculares tanto del tipo despolarizante como no despolarizante (172;173).

Tiene un efecto antiarrítmico por un mecanismo no totalmente conocido, pero que implica la estabilización eléctrica de la membrana de los miocitos interaccionando con los receptores del calcio, de hecho su utilización en determinadas arritmias es antigua (174-176).

En el sistema nervioso el Mg tiene un efecto depresor, mediado en parte por la inhibición de la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular y por un bloqueo no competitivo con el receptor NMDA del glutamato (177).

El Mg inhibe la liberación de catecolaminas en la glándula suprarrenal (178).

Se utiliza desde hace tiempo para el tratamiento de las convulsiones en la eclampsia posiblemente por un mecanismo tanto central como periférico (179).

Y su efecto de relajante de las fibras musculares lisas se ha demostrado en el músculo uterino, intestinal, bronquial y vascular. De ahí su antiguo uso como laxante o el más controvertido como inhibidor de la actividad uterina (180;181).

### **1.93 Circuito del magnesio.**

#### 1. Absorción:

El Mg llega al organismo por la absorción intestinal que se produce en yeyuno e íleon. Existe un mecanismo regulador desconocido que permite que la absorción varíe mucho, entre el 11 y el 65% (181).

#### 2. Eliminación:

La eliminación es renal. De la fracción iónica sérica, se filtra el 77%, del cual el 25% se reabsorbe en el túbulo proximal y más de un 60% en la rama ascendente del asa de Henle. Por tanto la eliminación renal es de un 5%. El riñón regula los niveles corporales de Mg pudiendo eliminar entre el 100% y el 0,5% según las necesidades fisiológicas (182).

La reabsorción de Mg es estimulada por la hormona paratiroidea, el hipotiroidismo, la depleción de volumen intravascular y la hipocalcemia.

Se inhibe la reabsorción en presencia de hipercalcemia, expansión de volumen intravascular, acidosis metabólica, depleción de fosfatos, diuréticos osmóticos y de asa y por la digoxina (183).

Sin embargo el principal factor regulador de la reabsorción renal de Mg es su propia concentración intracelular ionizada.

### **1.7 Medición del Magnesio.**

El Mg ionizado intracelular es la fracción biológicamente activa, pero no puede ser medida de rutina en los laboratorios clínicos.

Pero además los cambios en el Mg sérico pueden no significar necesariamente cambios en su nivel intracelular.

Si bien se están desarrollando nuevas técnicas para medir el Mg iónico intracelular como el "*magnesium fluoroprobes*" la resonancia nuclear magnética estroboscópica y los electrodos ion selectivos (184), estas técnicas son prácticamente experimentales (185-187).

Parece que estas determinaciones de Mg iónico intracelular interfieren con el calcio, por lo que se están intentando desarrollar métodos más selectivos (185;188).

Se ha intentado medir el Mg en eritrocito y en músculo, pero la correlación con la hipomagnesemia no es constante (189).

La concentración en orina puede darnos una idea sobre la eliminación y en ocasiones se ha medido tras una carga de Mg, suponiendo que si la eliminación es superior al 70% de la carga, hay un exceso de pérdidas (190).

Mejores correlaciones clínicas ha dado el índice de excreción de Mg, esto es, su eliminación renal ajustada a la filtración glomerular (191).

### **1.9.5 Déficit de magnesio.**

A pesar de estas carencias, la hipomagnesemia es definida por el nivel de Mg sérico total por debajo de 0,5 mmol/l, pero muchas veces las manifestaciones clínicas vienen dadas más por el rango de caída de los niveles de Mg que por su cuantía absoluta (181).

Las causas más comunes de déficit de Mg vienen dadas por alteraciones en la absorción intestinal o su excreción renal.

#### **1.9.5.1 Causas de déficit de magnesio.**

- Disminución de ingesta.
- Síndromes de malabsorción gastrointestinal.
- Aumento de las pérdidas gastrointestinales:
  - Diarrea.
  - Vómitos.
  - Abuso de laxantes.
- Aumento de las pérdidas renales:
  - Trastornos tubulares congénitos o adquiridos.
  - Pérdidas inducidas por fármacos:
    - Diuréticos.
    - IECAS.
    - Aminoglucósidos.
    - Amfotericina.
    - Ciclosporina.
    - Cisplatino.
    - Pentamidina.

- Causas endocrinológicas:
  - Hiperaldosteronismo.
  - Hiperparatiroidismo.
  - Hipertiroidismo.
  - Síndrome Secreción Inapropiada Hormona Antidiurética.
  - Diabetes Mellitus.
- Otras causas:
  - Alcoholismo.
  - Quemaduras severas.
  - Sudoración excesiva.
  - Cirugía cardiopulmonar con by-pass.

#### **1.9.5.2 Clínica del déficit de magnesio.**

La hipomagnesemia puede estar causada por déficit de aporte o absorción; o bien por exceso de eliminación renal o redistribución (abstinencia alcohólica, insulina).

El Mg juega un importante papel en la conducción en el sistema nervioso siendo un antagonista de los recetores NMDA y de la liberación de catecolaminas. Sus manifestaciones neurológicas más frecuentes pueden ser convulsiones, nistagmus, movimientos atetoides, apatía, delirio y coma (192).

También se ha considerado el Mg en el manejo de la isquemia cerebral, el dolor postoperatorio y las crisis epilépticas por su efecto neuroprotector, habiéndose observado un efecto inverso entre el aporte en la dieta de suplementos de Mg y el riesgo de isquemia cerebral (193;194).

Clínicamente la deficiencia de Mg se relaciona con hiperexcitabilidad neuromuscular (195), tetania latente (196) y espasticidad (197), movimientos coreiformes y atetósicos.

Se ha descrito experimentalmente hipersensibilidad al ruido, al contacto corporal y excitación (198;199).

Algunos tics pueden ser considerados como formas atípicas de hipomagnesemia latente (200).

Los estrógenos incrementan la utilización y absorción de Mg por los tejidos blandos y huesos (201).

Otros problemas clínicos y síntomas que se han considerado más frecuentes en los pacientes con ST, también pueden ser asociados a hipomagnesemia como por ejemplo: migraña, bruxismo, síndrome de las piernas inquietas, asma y alergia, convulsiones y arritmias cardíacas (202-205).

Algunos trabajos clínicos han puesto de manifiesto la importancia del déficit de Mg en alguno de estos trastornos. Así se mostró que la mitad de los pacientes que están sufriendo un ataque de migraña presentan en ese momento un descenso del Mg iónico (206). Además en la profilaxis de la migraña se indican fármacos antagonistas de los canales del Ca.

Síntomas de alergia, asma e incremento de IgE se han encontrado en el déficit de Mg (207).

Crisis similares a la liberación de histamina con enrojecimiento facial y eosinofilia, mastocitosis en sangre y su correlativa sintomatología en sangre se han relacionado también con el déficit de Mg (208).

Los factores ambientales que conducen a un déficit de Mg podrían estar implicados en la fase de vida intrauterina de los pacientes con ST - estrés, uso de estimulantes o de alcohol y corticosteroides - (209).

Se ha encontrado un déficit de Mg en niños con TDAH (210;211).

El sitio cromosómico 11q23 se ha relacionado tanto con el ST como con cuadros de pérdida renal de Mg (22;212).

El déficit de Mg se relaciona asimismo con alteraciones bioquímicas que podrían conducir a la sintomatología de los niños con ST. En el déficit de Mg se ha observado progresivamente un aumento de la sustancia P, la histamina, la prostaglandina E2, citoquinas, interleukinas, factor de necrosis tumoral y óxido nítrico (213-215).

#### **1.9.5.3 Déficit de magnesio y kinureninas.**

El triptófano es un aminoácido esencial para el mantenimiento de numerosas funciones celulares.

La mayoría del triptófano de la dieta se emplea en la síntesis de proteínas.

La pequeña parte restante es metabolizada, el 99% a través de la vía de las kinureninas. Sólo el 1% restante es metabolizado por otras vías.

La vía de las kinureninas se produce fundamentalmente en el cerebro y en el hígado (216).

Un 1% del triptófano sigue la vía metabólica de los hidroxindoles que llevará a la síntesis de 5-hidroxitriptamina o serotonina, melatonina y ácido 5-hidroxiindolacético.

El gran interés de la vía metabólica de las kinureninas radica en el descubrimiento de que metabolitos intermedios de esta vía tienen actividad sobre el SNC comportándose como potentes excitantes (217).

El principal producto intermedio del metabolismo del triptófano es la kinurenina (L-kinurenina) que presenta efectos excitatorios del sistema nervioso central a través de aumentar el estímulo noradrenérgico y disminuir la acción del GABA. Una de las enzimas encargadas de la degradación de la L-kinurenina, la kinureninasa es una enzima piridoxal fosfato dependiente y precisa Mg como cofactor.

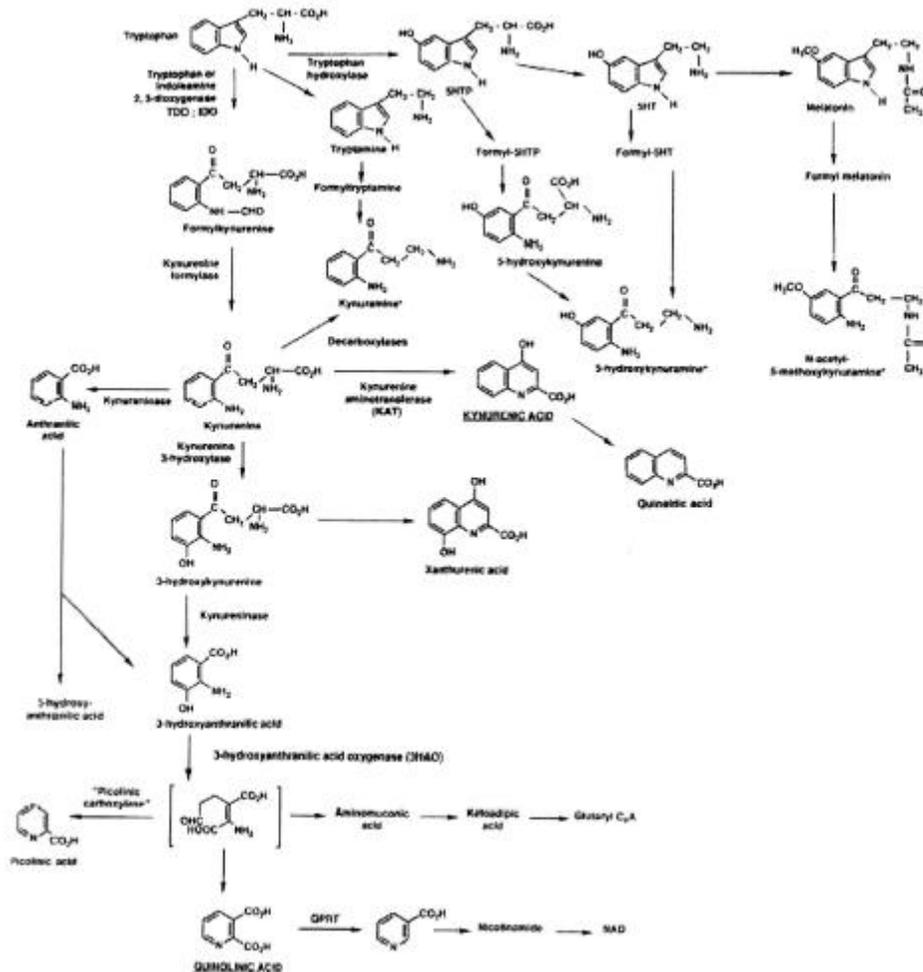


Figura 12. Metabolismo del triptófano. Vía de las kinureninas.

La L-Kinurenina es un producto del catabolismo del L-Triptófano. A partir de la L-Kinurenina se producen dos productos de degradación, el ácido kinurénico y el ácido quinolínico.

El ácido kinurénico tiene propiedades neuroprotectoras mientras que el ácido quinolínico es neurotóxico por agonismo con los receptores NMDA.

La enzima kinureninasa regula el paso de L-Kinurenina a ácido quinolínico y su déficit de acción haría que aumentaran los niveles de L-Kinurenina incrementándose el paso a través de la otra ruta metabólica hacia la síntesis de ácido kinurénico (218).

La enzima kynureninasa requiere para su funcionamiento como cofactores Mg y piridoxal fosfato y su actividad se encuentra disminuida en los déficits de Mg (219).

En el ST se ha demostrado un aumento sérico de kinureninas (216).

La L-kinurenina produce convulsiones en ratas (220-222) y vasoconstricción relacionada con un incremento en la liberación de noradrenalina (223;224).

El aumento de ansiedad inducido por cafeína en sujetos sanos, aumenta los niveles de kinureninas plasmáticas (225).

En los déficits de Mg se ha encontrado un aumento en la liberación de catecolaminas (226).

Se ha demostrado un incremento en la respuesta al estrés en pacientes a los que se les practica una punción lumbar, aumentando de forma significativa la secreción de ACTH, este incremento fue mayor significativamente en pacientes con ST que en controles sanos. Esta hiperreactividad del eje hipotálamo-hipofisario sugiere un aumento de actividad del sistema adrenérgico (69;70).

La inyección periférica de kinureninas aumentan los tics en animales (227).

La L-kinurenina interactúa in vitro con los receptores del GABA y en ratas induce convulsiones (228).

La L-kinurenina induce excitación locomotora (rotación sobre su eje longitudinal en ratas) y potencia los efectos convulsivantes de la cafeína (221) .

El mayor apoyo de la implicación del GABA en el ST viene dado por la efectividad del clonazepan (agonista del GABA) para la supresión de los tics en algunos pacientes con ST (229).

El GABA modula la concentración de dopamina en el núcleo caudado y en el campo estriado, atenuando su liberación (230).

La fluorquinolona ofloxacino es una droga GABA antagonista que se ha asociado con un ST-like (231).

La administración intraventricular de L-kinurenina en ratas facilita su comportamiento sexual (232).

Por tanto, los efectos del aumento de kinureninas pueden relacionarse con el ST y su patología comórbida pues conlleva ansiedad, un incremento en la liberación de noradrenalina que se puede relacionar con la mayor respuesta al estrés de estos pacientes, una excitación locomotora que facilitaría los tics, un incremento del ácido quinolínico que activaría los receptores

NMDA, facilitaría el comportamiento sexual que podría equipararse a la expresión de coprolalia y copropraxia, un descenso en la serotonina que se relacionaría con el TOC y un bloqueo de los receptores GABAérgicos también relacionado con el incremento de los tics.

#### **1.9.5.4 Déficit de magnesio y vitamina B6.**

La vitamina B6 (piridoxina) es una vitamina hidrosoluble con un gran margen terapéutico por ello.

En 1936 se describió la estructura de la vitamina B6, se demostró que varios compuestos naturales relacionados (piridoxina, pyridoxal, piridoxamina) poseen las mismas propiedades biológicas y todas deben denominarse vitamina B6. Sin embargo el *Council on Pharmacy and Chemistry* asignó el nombre de piridoxina a esta vitamina.

El pirofofal fosfato es la forma activa de la vitamina B6, la enzima fosfatasa alcalina es necesaria para su captación por los tejidos, dicha enzima se inhibe en las situaciones en las que existe hipomagnesemia (233).

La enzima piridoxal quinasa es responsable de la fosforilización de la vitamina B6 libre y también es inhibida por la histamina y las catecolaminas, que se encuentran incrementadas en el déficit de Mg (214;234).

Por tanto se podría considerar que las aminas biógenas, fundamentalmente la histamina y las catecolaminas son inhibidoras de la Vitamina B6.

Consecuentemente en el déficit de Mg, un déficit de vitamina B6 podría disminuir aún más la actividad de la kynureninasa y de la kinurenina hidroxilasa, enzimas dependientes del fosfato de piridoxal, alterando la vía del triptófano y conduciendo a niveles aumentados de kinureninas y a una disminución central y periférica de serotonina (235;236).

Niveles disminuidos de serotonina y de triptófano se han visto en el ST y la triptófano 2-3 dioxygenasa se ha sugerido como un sitio posible de trastorno genético relacionado con el ST (237). Esto ha sido rebatido pero los corticosteroides incrementan los tics y a su vez a nivel hepático estimulan la actividad de la triptófano 2-3 dioxygenasa.

El déficit de vitamina B6 incrementa la reactividad de las células ante el estímulo corticoide, pero también de progesterona, andrógenos o estrógenos (238). Es posible que la sensibilización ante los estrógenos de las células en la deficiencia de vitamina B6 conlleve a un aumento de la triptófano 2-3 dioxygenasa y a un aumento de las kinureninas (235).

También las enzimas piridoxal fosfato dependientes en la vía del triptófano disminuyen su actividad en presencia de hormonas esteroideas cuando existe un déficit de vitamina B6, por tanto en esta situación los cambios hormonales podrían llevar a alteraciones en los niveles de kinureninas con lo que explicaría el empeoramiento de los síntomas durante la adrenarquia y en situaciones de estrés (234).

En situaciones de déficit de vitamina B6 ante una estimulación simpática generalizada, se ha visto incrementado el recambio de noradrenalina en modelos animales (239).

Además el déficit de vitamina B6 aumenta la excreción de Mg llevando a un balance negativo que compromete aún más el déficit de Mg (240).

Por tanto el déficit de actividad de la vitamina B6 incrementaría los niveles de kinureninas, los comportamientos estereotípicos que se producen en el TOC y los movimientos anómalos, la hiperirritabilidad y déficit de atención y además esta situación se incrementaría en las situaciones de estrés y durante la pubertad.

#### **1.9.5.5 Déficit de magnesio y receptores NMDA.**

El N-metil-D-Aspartato (NMDA) es un receptor postsináptico de tipo ionotrópico (induce la apertura de canales de iones), se encuentra ampliamente distribuido por el sistema nervioso central, y es activado por el neurotransmisor glutamato. El glutamato es un aminoácido involucrado en múltiples funciones del sistema nervioso central, siendo uno de los principales mediadores de funciones excitadoras.

Cuando el receptor NMDA se activa por el neurotransmisor glutamato, el canal formado por el receptor permite el paso de los iones de Calcio al interior celular en la neurona postsináptica (241).

En el déficit de Mg hay un aumento de la excitabilidad neuronal a través de los receptores NMDA (242).

El Mg está íntimamente relacionado con el control de los receptores glutamato NMDA en el sistema nervioso. Iones de Mg taponan el receptor NMDA impidiendo la entrada de iones de calcio dentro de la célula. La disminución del ion Mg facilita la activación del receptor NMDA. Por ello el Mg se considera un antagonista del receptor NMDA. La activación de los receptores NMDA tras un

estrés severo se relaciona con incrementos duraderos de la ansiedad (243).

El ácido quinolínico y el glutamato son agonistas de los receptores NMDA (244).

En modelos animales el incremento de producción de glutamato produjo síntomas de ST y TOC (97).

En el proceso de liberación del óxido nítrico los receptores glutamato NMDA participan en la modulación de la actividad de los receptores serotoninérgicos en la patogénesis de la migraña (245).

La discinesia orofacial puede ser reproducida por la activación de los receptores NMDA en el núcleo retrorubral felino. Fibras del núcleo caudado proceden de este núcleo retrorubral. El núcleo caudado se relaciona con la patogénesis del ST (246).

La activación de los receptores NMDA aumenta la liberación de dopamina desde las zonas estriadas de la rata (247).

La transmisión dopaminérgica en el núcleo estriado y caudado está modulada por el glutamato a través de los receptores NMDA. Tienen un papel en la regulación de los receptores D2 de la dopamina en la vía estriadopalidal de la rata y estos receptores modulan la severidad del ST siendo diana del tratamiento (248).

Por tanto en el déficit de Mg se produce un aumento de la activación de los receptores NMDA que se ve potenciado a su vez por el aumento de kinureninas. Esto se relaciona con una exagerada respuesta y mantenimiento de la ansiedad ante los estímulos. Se ha relacionado con la discinesia orofacial. El incremento de la liberación de dopamina estriatal y el aumento de los receptores D2 dopaminérgicos conduce a la aparición de tics motores y vocales. Favorece un comportamiento defensivo y la mayor frecuencia de migraña por su influencia sobre la regulación de la serotonina.

#### **1.9.5.6 Déficit de magnesio y sustancia P:**

En los déficits de Mg se ha descrito un aumento de la sustancia P (213).

En pacientes con Parkinson se ha encontrado un aumento de liberación de sustancia P en el sistema estriado-nigral (249).

La infusión de sustancia P en la sustancia negra de la rata lleva a una realización inmediata y dosis-dependiente de movimientos masticatorios no dirigidos (250).

Hay axones de dopamina densamente distribuidos a través del núcleo estriado y los que se originan en la parte caudal y dorsal de la sustancia negra que terminan en la cabeza del núcleo caudado parecen terminar en agrupaciones de células productoras de sustancia P (251).

La sustancia P se localiza en regiones cerebrales que coordinan la respuesta al estrés y algunos de sus antagonistas se comportan como potentes antidepresivos (252).

El estrés psicológico causa un descenso del Mg y podría causar una liberación excesiva de la Sustancia P. De hecho los antagonistas de la Sustancia P administrados centralmente inhiben la acción cardiovascular y de comportamiento ante un estímulo nocivo (253).

La sustancia P estimula al igual que la testosterona el comportamiento sexual en hembras pudiendo inducir a coprolalia o copropraxia (254).

La sustancia P incrementa la ansiedad y sus antagonistas son ansiolíticos (255).

La sustancia P aplicada en la amígdala media facilita la respuesta defensiva en felinos (256).

Se ha relacionado asimismo con un incremento de las citokinas correlacionándose con los fenómenos autoinmunes que se observan en pacientes con ST (213).

La elevación de la sustancia P conlleva un incremento en la ansiedad, favoreciendo del comportamiento agresivo y sexual y se relaciona con problemas de autoinmunidad.

Estos hechos podrían sustentar teóricamente a nivel bioquímico observaciones esporádicas de mejoría clínica de los tics tras tomar compuestos multivitamínicos. No obstante actualmente no existen estudios clínicos que traten de confirmar esta hipótesis.

## **2. HIPOTESIS**

## **2. HIPOTESIS:**

La composición de los preparados multivitamínicos y minerales es muy variada, pero desde el punto de vista teórico por sus propiedades farmacológicas y siguiendo los estudios antes citados, consideramos que los ensayos clínicos deberían orientarse a la administración de Mg y vitamina B6. Ambos presentan un gran margen terapéutico con muy escasos efectos secundarios y su uso está autorizado para indicaciones similares y en niños, contándose con muy amplia experiencia en su administración.

El Mg oral ha sido utilizado en suplementos nutricionales de forma empírica. Se puede administrar a niños. Está contraindicado en la insuficiencia renal aguda o crónica descompensada, en la miastenia gravis, en el coma diabético y en la enfermedad de Cushing. La dosis fisiológica recomendada es de 0,2-0,5 mEq/kg/día con un máximo de 16 mEq/día en niños. Según la diferente forma química de la sal de Mg que se aporte, variarán los mEq aportados.

La vitamina B6 (piridoxina) es una vitamina hidrosoluble con un gran margen terapéutico al eliminarse el excedente por la orina.

En ensayos clínicos y farmacológicos ha presentado interesantes propiedades, participando en la desaminación oxidativa, transaminación y descarboxilación; participando en la descarboxilación de ácido glutámico a GABA, de DOPA a dopamina y de 5-hidroxitriptofano a serotonina.

Presenta efectos anticonvulsivantes y parece ejercer un efecto neuroprotector y antitóxico. Está autorizado su uso en niños con alteraciones del carácter, lenguaje y conducta; dificultad de aprendizaje; retraso en la deambulación; enfermedades convulsivantes; intoxicaciones del sistema nervioso central; temblores y enfermedad de Parkinson. Las dosis oscilan ampliamente dada su mínima toxicidad.

El tratamiento con Mg y vitamina B6 se está estudiando en otras patologías como el autismo (257).

Dado que la actividad del Mg se debe a su fracción iónica, que es mayoritariamente intracelular, y tiene escasa correlación con el Mg sérico, la medición del Mg sérico, no creemos que pueda llevarnos a conclusiones clínicas. Del mismo modo, los niveles séricos de vitamina B6 tampoco serían de utilidad, si consideramos que el problema se encuentra en su déficit de actividad.

Pensamos que se debería realizar un ensayo clínico para valorar los efectos de suplementos de Mg y vitamina B6 sobre la clínica de niños con ST. Esta administración está autorizada en niños y comercializada, tratándose por tanto de validar una nueva indicación. El estudio debería incluir niños diagnosticados de ST con edades hasta los 14 años, ya que con esa edad se puede producir un estancamiento o remisión de la sintomatología. La duración mínima del tratamiento y seguimiento de los niños debería ser como mínimo de dos meses, debido a la evolución natural de la enfermedad con remisiones y exacerbaciones espontáneas.

La sintomatología más fácilmente medible serían los tics. La valoración clínica de los tics debería realizarse mediante la aplicación de la Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS), esta escala se encuentra validada para estudiar los tics motores y fónicos en los niños con ST frente a otras escalas como el Shapiro Tourette Síndrome Severity Scale y la Tourette síndrome global scale (258).

Esta escala clínica se diseñó para estudiar el ST y otros desórdenes con tics, evaluando el número, frecuencia, intensidad, complejidad e interferencia tanto de tics motores como fónicos. La YGTSS se realiza a través de una entrevista semiestructurada con múltiples informantes (generalmente los padres) que valoran los tics de su hijo durante un periodo de tiempo mínimo de una semana.

### **3. OBJETIVOS**

### **3. OBJETIVOS**

#### **Principal:**

**Conocer la eficacia y seguridad de Magnesio 0.5 mEq/Kg y Vitamina B6 2 mg/Kg en la reducción de los tics motores y fónicos en las exacerbaciones del Síndrome de Tourette (ST) en niños entre 7 y 14 años.**

#### **Secundarios:**

- Pilotar en la población en estudio la *Yale Global Tic Severity Scale* (YGTSS). Escala Global de Severidad de Tics de Yale traducida literalmente por nosotros.
- Conocer la variabilidad en términos de desviación típica de las medias de la puntuación de la YGTSS, para permitir la estimación de tamaños muestrales precisos para futuros ensayos.

## **4. MATERIAL Y METODO**

## **4. MATERIAL Y METODO.**

### **4.1 SUJETOS.**

#### **4.1.1 Pacientes.**

Incluimos en el estudio a pacientes diagnosticados de ST según los criterios del DSM-IV (307.23), de entre 7 y 14 años de edad, que se encontraban en periodo de exacerbación clínica considerando como tal una puntuación mínima de 40 puntos en la YGTSS (24).

#### **4.1.2 Criterios de inclusión.**

- Edad entre 7 y 14 años; por ser la edad en la que la enfermedad se encuentra en un periodo de mayor exacerbación en su historia natural. Antes de los 7 años pueden no haberse iniciado los tics, que generalmente aparecen entre los 5 y 7 años. A partir de los 14 años la sintomatología se estanca. Al llegar a los 18-20 años una parte de los pacientes se encuentra asintomáticos u oligosintomáticos.

- Consentimiento informado por escrito y firmado por los tutores/padres de los niños y acuerdo razonado con los niños. A los niños de 12 a 14 años se les invita a firmar un documento de consentimiento por escrito, acorde a su nivel intelectual y en lenguaje comprensible de acuerdo con la legislación y las normas éticas sobre ensayos clínicos en niños.

- Confirmación del diagnóstico clínico de ST según los criterios de la DSM-IV, por parte de los investigadores del ensayo clínico.

- Puntuación mayor de 40 en la YGTSS en el momento de entrar en el ensayo clínico.

#### **4.1.3 Criterios de exclusión.**

- TDAH severo no controlado clínicamente.
- TOC severo no controlado clínicamente.
- Autismo.
- Depresión de otro origen.
- Alergia al ácido acetilsalicílico (por los excipientes utilizados).
- Insuficiencia renal grave.
- Bloqueo cardiaco.
- Cardiopatía isquémica.
- Miastenia gravis.
- Síndrome de Cushing.

El TDAH y TOC severo no controlado, se excluyen por consideraciones éticas; el autismo y la depresión por rigor metodológico y el resto de los apartados por contraindicación con la medicación experimental.

#### **4.1.4 Medicación concomitante permitida.**

No se consideró ético retirar la medicación previa de los niños participantes en el ensayo clínico, limitar la posible terapéutica convencional que pudieran precisar los niños con una situación severa o inestable de su enfermedad, ni restringir el acceso a otras medicaciones intercurrentes, vacunas, etc. que pudieran precisar durante el estudio.

Por ello los pacientes continuaron tomando su medicación habitual para el control de la sintomatología del ST, tanto de los tics como de la patología comórbida si existía.

Por tanto siguieron tomando los fármacos para control de los tics con la misma pauta y dosificación (habitualmente neurolépticos pero también cualquier otro).

Continuaron tomando la medicación que precisaban para su TDAH (habitualmente derivados anfetamínicos).

Continuaron tomando la medicación que precisaban para su TOC (habitualmente antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina).

Mantuvieron su tratamiento psicológico de apoyo que pudieran tener (habitualmente terapia cognitiva-conductual).

Continuaron tomando cualquier otra medicación coadyuvante que pudieran precisar (por ejemplo ansiolíticos).

Los pacientes continuaron tomando cualquier medicación que estuvieran tomando en el momento de entrada en el estudio, por cualquier otra patología, no relacionada con la que era objeto de estudio en este momento.

Durante el estudio podían tomar cualquier otra medicación que les fuera prescrita por un cuadro intercurrente que pudieran presentar.

En cualquier caso se les pidió a los padres/tutores que comunicaran cualquier cambio en la medicación que se les administraba, por cualquier motivo, así como cualquier efecto secundario o reacción que les llamara la atención, para evaluar el equipo investigador la posible aparición de interacciones medicamentosas.

#### **4.1.5 Consideraciones éticas. Normativa aplicable.**

El estudio se realizó según los principios de la “Declaración de Helsinki” (con sus enmiendas de Tokio, Venecia y Hong Kong, Somerset West, Edimburgo y la Declaración de Washington), y de acuerdo con los principios de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95 – 17 de julio de 1996) y las normativas locales.

#### **4.1.6 Requisitos legales.**

El protocolo de este ensayo clínico fue inscrito a nivel europeo como **Ensayo Código TS2005** y se le asignó el **Número EudraCT 2005-000737-38** previo a la tramitación de las pertinentes autorizaciones legales en España.

EudraCT (*European clinical trials database*) es una base de datos de ensayos clínicos que comenzaron en la Unión Europea después del 1 de Mayo de 2004, establecida de acuerdo con la Directiva 2001/20/EC, en ella se asigna al ensayo clínico un código y un número, que se registra y que debe figurar en las autorizaciones legales posteriores (<http://eudract.emea.eu.int/>) (259).

El protocolo de este estudio fue sometido al Comité Autonómico de Ensayos Clínicos de la Junta de Andalucía, dependiente de la Consejería de Salud, realizándose las correcciones que el mismo solicitó, obteniendo su aprobación definitiva.

Asimismo fue sometido para su valoración y aprobado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, dependiente del Ministerio de Sanidad Español ([www.agemed.es/index.htm](http://www.agemed.es/index.htm); Investigación clínica. Ensayos clínicos con medicamentos de uso humano) (260).

Ambas entidades quedaron encargadas de la supervisión y seguimiento del ensayo clínico, de las modificaciones que pudiera sufrir, resultados y de la posibilidad de aparición de acontecimientos adversos.

Ambas autorizaciones se encuentran en los ANEXOS correspondientes.

Subscribimos una póliza de responsabilidad civil que cubriera los posibles riesgos derivados del ensayo clínico de acuerdo a los requisitos y cuantías que marca la legislación española, con los cambios efectuados en la normativa en el año 2004.

Al tratarse de menores de edad el Ministerio Fiscal en la provincia de Málaga fue informado de la realización del ensayo clínico, su protocolo y autorizaciones anteriormente mencionadas, así como consentimientos informados pertinentes y de la existencia de una póliza de seguro de responsabilidad civil.

El protocolo fue sometido al conocimiento y estudio por parte de la Empresa Pública Hospital de la Costa del Sol, que consideró adecuada su realización, así como que contaba con las infraestructuras y medios materiales necesarios para llevarlo a cabo. La Empresa Pública Hospital Costa del Sol aceptó ser el Promotor de este ensayo clínico y su financiación.

El estudio y sus procedimientos no se iniciaron antes de obtener la aprobación formal por parte de los Comité Autonómico de Ensayos Clínicos de la Junta del Andalucía y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad.

#### **4.1.7 Asociación de pacientes.**

El protocolo del ensayo clínico se presentó a la Asociación Andaluza de Síndrome de Tourette y a sus asesores médicos, para su valoración y apoyo, que se obtuvo antes de iniciar la captación de pacientes, modificándose en algunos puntos siguiendo sus indicaciones.

La Asociación Andaluza de Síndrome de Tourette y Trastornos Asociados, prestó un apoyo activo a nivel de las autoridades y a nivel de sus asociados, dando a conocer el ensayo clínico y apoyando la participación en él.

#### **4.1.8 Reclutamiento.**

Realizamos un registro de pacientes diagnosticados de ST, que cumplieran los criterios de inclusión y no presentaran criterios de exclusión del protocolo, previo al inicio del ensayo clínico.

Los pacientes se reclutaron entre los usuarios del Área de Salud de la Costa del Sol y los miembros de la Asociación Andaluza de Síndrome de Tourette en la provincia de Málaga.

Informamos a los padres de los niños que podían formar parte del registro, del protocolo del ensayo clínico, sus objetivos e interés para el colectivo de pacientes.

Aunque se informó a los pacientes de que eran libres de abandonar el estudio en cualquier momento, se intentó reclutarlos con las máximas probabilidades de continuar el estudio hasta el final.

En cualquier caso se les rogaba que de iniciar el ensayo aunque lo abandonaran, nos permitieran un seguimiento clínico hasta el final del mismo.

#### **4.1.9 Consentimiento informado para menores (ANEXO 5).**

Tras la captación de posibles pacientes candidatos a integrarse en el registro los tutores/padres recibieron toda la información disponible de forma verbal. Si aceptaban la posibilidad de participar en el ensayo clínico se les incluía de forma definitiva en el registro de pacientes. Cuando los niños, a criterio de los padres, se encontraban mal clínicamente se les entregaban el documento de Consentimiento Informado y la información complementaria que ellos solicitaron para que se ratificaran en su participación y se obtuvo el Consentimiento Informado por escrito, de los tutores y de los niños mayores de 12 años, siempre antes de iniciar la primera entrevista del ensayo clínico.

#### **4.1.10 Consentimiento informado para grabación (ANEXO 6).**

Solicitamos el consentimiento para grabar en audio las entrevistas clínicas con los padres/tutores, con objeto de poder validar la YGTSS, tras su valoración por los distintos investigadores del ensayo.

En ningún caso se grabó a ninguno de los niños. No se consideró precisa la presencia en las entrevistas de los niños, ya que el seguimiento era de la valoración de los padres, salvo en la primera entrevista con objeto de firmar los niños el consentimiento informado, si procedía. En cualquier caso se les informó de que podían acudir a todas las entrevistas con los niños, si así lo deseaban.

Los consentimientos informados para participar en el ensayo y para grabar la entrevista, fueron firmados antes de iniciar la primera entrevista (t0) realizada para objetivar la posible exacerbación de los pacientes, que subjetivamente consideraban los padres/tutores que existían, antes de entrar a formar parte del ensayo.

Tras obtener el consentimiento de los pacientes, se informó a sus médicos de cabecera y/o especialistas médicos que trataban habitualmente a estos pacientes.

#### **4.1.11 Compensación por lesiones.**

La probabilidad de lesiones como resultado del estudio es baja. Sin embargo, se suscribió una póliza de responsabilidad civil que cubriera los hipotéticos daños ocasionados por la participación en este ensayo clínico.

La cobertura en cuanto a cuantía y duración de la póliza de responsabilidad civil, se ajustaba y sobrepasaba, los requisitos marcados por la legislación vigente.

## **4.2 MEDICACIÓN DEL ENSAYO.**

### **4.2.1 Magnesio.**

El Mg es un ion óseo e intracelular fundamentalmente, siendo solo un 1% extracelular, por ello, sus niveles plasmáticos no reflejan con exactitud el contenido corporal de Mg.

Tradicionalmente se ha usado de forma intravenosa para tratar déficits nutricionales severos, como antiarrítmico y en la eclampsia-preeclampsia.

El Mg oral ha sido utilizado en suplementos nutricionales de forma empírica.

Se puede administrar a niños.

Está contraindicado en la insuficiencia renal aguda o crónica descompensada, en la miastenia gravis, en el coma diabético y en la enfermedad de Cushing.

La dosis fisiológica recomendada es de 0,2-0,5 mEq/kg/día con un máximo de 16 mEq/día en niños. Según la diferente forma química de la sal de M que se aporte, variarán los mEq aportados.

### **4.2.2 Vitamina B6 (piridoxina).**

La vitamina B6 (piridoxina) es una vitamina hidrosoluble, y por tanto tiene un gran margen terapéutico.

En ensayos clínicos y farmacológicos ha presentado interesantes propiedades, participando en la desaminación oxidativa, transaminación y decarboxilación; así como en la decarboxilación de ácido glutámico a GABA, de DOPA a dopamina y de 5-hidroxitriptofano a serotonina.

Presenta efectos anticonvulsivantes y parece ejercer un efecto neuroprotector y antitóxico.

Se puede utilizar en niños y está autorizado su uso en alteraciones del carácter, lenguaje y conducta; dificultad de aprendizaje; retraso en la deambulaci3n; enfermedades convulsivantes; intoxicaciones del sistema nervioso central; temblores y enfermedad de Parkinson.

Las dosis oscilan ampliamente dada su m3nima toxicidad por eliminaci3n renal.

#### **4.2.3 Asociaci3n de magnesio y vitamina B6.**

El tratamiento con Mg y vitamina B6 se ha estudiado en otras patolog3as como el autismo (261).

Se han descrito coincidencias anat3micas en estudios de RNM en pacientes con S3ndrome de Tourette y S3ndrome de Asperger (67;261).

Diversos estudios han encontrado una mayor incidencia de S3ndrome de Tourette en la poblaci3n con autismo (262;263).

En cuanto a la necesidad de estudios complementarios, dado que la actividad del Mg se debe a su fracci3n i3nica, es mayoritariamente intracelular, y tiene escasa correlaci3n con el Mg s3rico, su medici3n s3rica no creemos que pueda llevarnos a conclusiones cl3nicas.

Del mismo modo, los niveles s3ricos de vitamina B6 tampoco ser3an de utilidad, si planteamos que el problema se encuentra en su d3ficit de actividad.

Los dos principios activos ensayados se utilizan desde hace muchos años en complementos vitamínicos en niños y adultos, de forma muy segura, e incluso no precisan receta médica, pudiendo comprarse libremente en las farmacias.

#### **4.2.4 Pícolato magnésico (ANEXO 7).**

El pícolato magnésico es una sal con una forma galénica (solución) que permite su administración de acuerdo al peso de los niños. Fue la presentación que se eligió para la realización del ensayo clínico.

Se les administró a los niños de forma ambulatoria.

Está contraindicado en enfermedades como la insuficiencia renal descompensada o aguda, en la miastenia gravis, coma diabético y en la enfermedad de Cushing.

Se debe emplear con precaución en pacientes con alteraciones del metabolismo del calcio.

Se encuentra diluido con un líquido que puede producir reacciones alérgicas, incluido el asma, sobre todo en pacientes alérgicos al ácido acetil-salicílico. Por eso no se debe dar a los niños que sean alérgicos a la aspirina.

No se han descrito efectos secundarios a dosis terapéuticas. No debe administrarse junto a calcio (productos lácteos) porque se altera su absorción.

#### **4.2.5 Alfacetoglutarato de piridoxina (ANEXO 7).**

Se eligió esta molécula para investigar el déficit de actividad de la vitamina B6. Dicha vitamina en realidad es un grupo de moléculas químicas de igual actividad fisiológica, a las que en conjunto la Organización Mundial de la Salud adjudicó el nombre genérico de piridoxina.

La piridoxina es un profármaco que debe activarse en el hígado, dando lugar a las formas activas pyridoxal-5-fosfato (mayoritariamente) y fosfato de piridoxamina.

El alfacetoglutarato de piridoxina se administra en jarabe de forma ambulatoria.

No se han descrito contraindicaciones ni efectos secundarios con las dosis terapéuticas ni incluso con dosis mayores debido a su hidrosolubilidad, que permite una amplia eliminación renal.

Se encuentra diluido con un líquido que puede producir reacciones alérgicas, incluidas algunas graves y hasta mortales como anafilaxia y broncoespasmo, en pacientes muy sensibles, sobre todo en aquellos con historial alérgico o de asma.

No debe mezclarse con otros medicamentos para no alterar su absorción.

#### **4.2.6 Dosificaciones y administración.**

Los fármacos del ensayo se administraron por vía oral de forma ambulatoria.

a) Pidolato magnésico 0,5 mEq / kg / día; fraccionado en 2 tomas con un máximo de 16 mEq/día. Se evitó su administración conjunta con calcio o productos lácteos. Se administra de forma fraccionada para evitar el efecto laxante del Mg.

b) Alfacetoglutarato de piridoxina 2 mg/ kg / día, en 1 única toma.

#### **4.2.7 Preparación de los tratamientos.**

La medicación para el ensayo se suministró por el Servicio de Farmacia del Hospital Costa del Sol.

Se emplearon sus presentaciones comerciales: ACTIMAG SOLUCION (pidolato magnésico) y CONDUCTASA SOLUCION (alfacetoglutarato de piridoxina).

Todos los fármacos se almacenaron en el Departamento de Farmacia.

El personal del Departamento de Farmacia asignado a tal fin suministró la medicación del ensayo a los pacientes de acuerdo con la receta médica que le suministraban los investigadores del ensayo, una vez incluidos los sujetos en el mismo.

La medicación suministrada consistía en la menor cantidad posible calculada en frascos, necesaria para tomar la medicación hasta el siguiente control clínico.

En el siguiente control clínico se recogía los frascos con la medicación sobrante a fin de evaluar el cumplimiento del protocolo por los pacientes.

El Departamento de Farmacia utilizó procedimientos de disminución de volumen de medicación de los envases cumpliendo los requisitos de la normativa aplicable.

El monitor revisó todos los procedimientos relativos a dicho recuento.

## **4.3 MÉTODO.**

### **4.3.1 ENSAYO CLINICO.**

#### **4.3.1.1 Tipo de ensayo clínico.**

Se planteó un estudio en fase II para conocer la eficacia y la seguridad del tratamiento ensayado.

Era un pilotaje sin grupo control para valorar el efecto antes-después de la toma de la medicación.

Se realizó un estudio de validación de la YGTSS en nuestra población y en español (traducción encargada por el equipo investigador) mediante valoraciones de la misma entrevista clínica por tres investigadores, que puntuaron de forma independiente las respuestas.

#### **4.3.1.2 Ambito.**

Los pacientes estudiados se obtuvieron de dos fuentes de búsqueda:

- a) La población infantil de Andalucía residente en el ámbito de influencia del Hospital Costa del Sol.
- b) Los pacientes asociados a la Asociación Andaluza de Síndrome de Tourette en nuestro ámbito de influencia.

#### **4.3.1.3 Reclutamiento de pacientes.**

Se incluyeron los pacientes diagnosticados de ST según los criterios de la DSM-IV (307.23), que se encontraban en periodo de exacerbación o bien en una situación de estatus de severidad clínica, que firmaron el consentimiento informado sus tutores/padres, y que no presentaban ninguno de los criterios de exclusión.

#### **4.3.1.4 Variables.**

- Variables independientes:

Se estudiaron:

a) Los pacientes incluidos en el registro de pacientes (aquellos niños que tenían diagnóstico establecido de ST, cumplían los criterios de inclusión, no tenían criterios de exclusión, y estaban dispuestos a participar en el estudio cuando se presentara una exacerbación).

b) Los pacientes incluidos en el ensayo clínico (aquellos niños que formando parte del registro anterior presentaban una exacerbación clínica o se encontraban en estatus severo de sintomatología).

En ambos grupos se estudió su: edad, sexo y la presencia de patología comórbida.

En el segundo grupo se estudió además el tratamiento previo que tenían, la media y la desviación típica de la puntuación de la YGTSS referente a tics motores, fónicos y discapacidad, y la diferencias de dichas puntuaciones dependiendo de que tuvieran tratamiento convencional o no; todo ello al inicio del estudio.

- Variable principal de resultado:

El instrumento de medida es la *Yale Global Tics Scale Severity* – YGTSS – (ANEXO 3).

Esta escala fue publicada por Leckman en 1989 y validada frente a otras escalas similares como la *Shapiro Tourette Síndrome Severity Scale* y la *Tourette Síndrome Global Scale* (258).

Se trata de una escala para valoración clínica, semiestructurada, en la que el evaluador clínico entrevista a observadores de los niños con tics, (habitualmente los padres), que responden a los diferentes ítems del cuestionario referidos al periodo de la semana anterior a la entrevista.

Los evaluadores de la escala deben tener un cierto nivel de entrenamiento en la valoración de la misma, así como estar habituados a la sintomatología del cuadro.

La primera parte de la escala consiste en una enumeración y registro de los diferentes tics que presenta el paciente, tanto motores como fónicos.

La escala tiene una puntuación máxima de 100, haciendo referencia los primeros 50 puntos a la existencia de tics, tanto motores (25 puntos) como fónicos (25 puntos). Los otros 50 puntos hacen referencia a la discapacidad o afectación psicológica que el problema de tener tics supone para el niño.

Referente a los tics motores se valoran diversos ítems: número, frecuencia, intensidad, complejidad e interferencia que causan los tics, valorándose cada punto de 0 a 5 puntos. La escala tiene un máximo de 5 puntos por cada uno de los 5 ítems, en total 25 puntos.

Los mismos ítems y puntuación se refieren también a los tics fónicos, por tanto puede conllevar una puntuación máxima también de 25 puntos.

La discapacidad que ocasionan los tics se clasifica en 5 ítems cada uno de 10 puntos, por lo tanto un total de 50 puntos.

#### **4.1.3.5 Determinaciones.**

El ensayo es eminentemente clínico no considerándose preciso ni adecuado realizar pruebas analíticas y complementarias a los pacientes

Todos los padres de los pacientes incluidos en el registro conocían el protocolo, sus hijos cumplían todos los criterios de inclusión-exclusión y estaban dispuestos a participar en el ensayo clínico. Cuando ellos consideraron que el niño se encontraba en una exacerbación de su enfermedad solicitaron acudir a la primera valoración (t0).

En esta primera valoración los padres firmaban los correspondientes consentimientos informados (también los niños mayores de 12 años) y se razonó con los más pequeños, se confirmó el diagnóstico así como los criterios de inclusión-exclusión y se sometieron a la primera valoración de la YGTSS.

Si la puntuación obtenida era mayor de 40 puntos, quedaron incluidos en el ensayo, recibieron la medicación dosificada según peso e instrucciones de administración. Se les citó para el seguimiento.

El seguimiento clínico se efectuaba a los 15 días (t1), 30 días (t2), 60 días (t3) y finalmente a los 90 días (t4).

Todas las entrevistas se grabaron en cinta de audio.

Cada entrevista fue evaluada según la YGTSS por tres investigadores, previamente entrenados con la escala y habituados a tratar esta patología. Previamente los investigadores se coordinaron acerca de lo que se podía considerar o no como tic y se llegó a un consenso en la interpretación de la escala.

Siempre fueron los mismos tres evaluadores clínicos, sus valoraciones fueron individuales y se compararon posteriormente.

#### **4.3.1.6 Retirada de los pacientes individuales.**

Los pacientes podían retirarse del estudio en cualquier momento, por cualquier motivo y sin ninguna explicación ni consecuencia alguna para ellos.

Los investigadores, a ser posible tras consulta y acuerdo con el investigador principal también podían interrumpir el tratamiento en estudio si el hecho de proseguir dicho tratamiento era, en su opinión, perjudicial para el bienestar del paciente o por cualquier otro motivo.

Si un sujeto se retiraba del estudio, si era posible se completaba el seguimiento clínico hasta el día 90.

- Seguimiento de pacientes retirados del estudio:

Los pacientes retirados del tratamiento fueron seguidos hasta la resolución del acontecimiento que hubiera provocado su exclusión o hasta el momento en que, a criterio del investigador, fuera improbable que se produjeran cambios importantes en el estado de salud del paciente.

Los estudios de seguimiento a 15, 30, 60 y 90 días se completaron en todos los pacientes que habían recibido la medicación en estudio.

- Criterios de interrupción del estudio:

Se previó que en caso de acontecimientos adversos graves relacionados con la administración del tratamiento, se interrumpiría el ensayo y los investigadores y el promotor decidirían si debía proseguirse. En última instancia, el promotor decidiría si debía detenerse el estudio.

Si el estado clínico de algún niño era severo los investigadores acordarían su exclusión del estudio para añadir o modificar su tratamiento convencional, con objeto de no perjudicar su estado de salud por seguir en el ensayo clínico.

Los Comités Éticos de Investigación Clínica y las autoridades sanitarias serían informados de las decisiones de interrumpir, abandonar o continuar el estudio.

### **4.3.2 MÉTODOS ESPECÍFICOS.**

#### **4.3.2.1 Descripción del reclutamiento de casos.**

Se realizó una estadística descriptiva mediante distribución de frecuencias de la edad, sexo, patología comórbida, tratamiento previo del ST.

#### **4.3.2.2 Descripción del grupo de ensayo.**

Se realizó una estadística descriptiva mediante distribución de frecuencias de la edad, sexo, patología comórbida, tratamiento previo del ST.

Se describieron las medias y desviaciones estándar de la puntuación de los tics motores, tics fónicos, discapacidad y puntuación total.

Se desagregó la estadística descriptiva en función de que los niños tuvieran o no tratamiento médico previamente. Asimismo se describió el tratamiento médico previo de estos pacientes (para tratamiento de los tics y para tratamiento de la patología comórbida).

#### **4.3.2.6 Validación de la YGTSS.**

La YGTSS fue traducida de forma profesional por encargo del equipo investigador, del inglés al español. Esta traducción fue revisada y aceptada por los investigadores del ensayo como fiel reflejo de su versión inglesa y no fue modificada ni parcial ni totalmente.

No obstante se consideró que esta escala debía ser validada para su uso en nuestro idioma y en nuestra población.

Con dicho objetivo grabamos cada entrevista en audio, y esta entrevista fue evaluada simultáneamente por 3 evaluadores clínicos diferentes, conocedores del ST y que previamente se habían habituado a su uso.

La validez de nuestra traducción al español fue previa a considerar que el tratamiento investigado era eficaz.

La **metodología empleada para la validación** de la YGTSS fue:

**- Reproducibilidad:**

Se calculó el Coeficiente de Correlación Intraclase para valorar la concordancia entre los tres investigadores, con el correspondiente test de hipótesis, tanto para la puntuación total de la YGTSS, como para la discapacidad, puntuación total de tics y los diferentes ítems o características tanto de los tics motores como fónicos (número, frecuencia, intensidad, complejidad e interferencia).

Con objeto de despejar el posible error de un proceso de aprendizaje de los investigadores a lo largo del tiempo, se calculó el correspondiente Coeficiente de Correlación Intraclase para cada uno de los tiempos del estudio (desde t0 hasta t4), tanto para la puntuación total, como para la discapacidad y para la puntuación de los tics.

**- Consistencia interna:**

**Coeficiente de Correlación de Spearman:**

Se estimó dicho coeficiente, dado el pequeño tamaño muestral, entre la puntuación de los ítems tanto de tics motores como fónicos, y la puntuación global de cada subescala (puntuación de tics motores y tics fónicos); así como con la puntuación de la escala de discapacidad y la puntuación global de la YGTSS.

Además se calculó el mismo coeficiente entre cada ítem motor o fónico, y la puntuación global de su escala (puntuación tic motor o fónico) excluyéndose ese ítem.

### **Análisis de componentes principales con rotación Varimax:**

Se llevó a cabo un análisis factorial de las puntuaciones de los ítems de la YGTSS, para corroborar que las dos dimensiones preestablecidas en el cuestionario original ( ítems de la subescala motora e ítems de la subescala fónica) se comportaban como variables latentes (factores) que explicaran la variabilidad conjunta de cada grupo de ítems (motores y fónicos).

Se realizó un análisis de componentes principales con las puntuaciones de los 10 ítems utilizando la rotación Varimax (método de rotación: Normalización Varimax con Kaiser). Los resultados se presentan mediante el porcentaje de la varianza explicado y el porcentaje de la varianza acumulado. Para cada componente se presente la matriz de componentes rotados así como el gráfico de sedimentación y el gráfico de componentes en el espacio.

#### **4.3.2.4 Evaluación de la eficacia.**

Se administró el tratamiento ensayado a 10 niños, considerándose la evaluación inicial (t0) y se realizó seguimiento clínico mediante la aplicación de la YGTSS a los 15 días (t1), 30 días (t2), 60 días (t3) y 90 días (t4). Los casos se denominaron con la letra n y el número de orden.

Se describió la media y desviación estándar de cada uno de los ítems de las subescalas de tics motores y fónicos (número, frecuencia, intensidad, complejidad e interferencia) desde t0 a t4.

Se describió la media y desviación estándar de las puntuaciones de las subescalas de tics motores y fónicos desde t0 a t4.

Se describió la media y desviación estándar de las puntuaciones de la discapacidad desde t0 a t4.

Se describió la media y desviación estándar de las puntuaciones de la puntuación total de la YGTSS desde t0 a t4.

Se realizó una comparación en el cambio entre cada uno de los tiempos (t0 – t4) mediante el test de los rangos con signo de Wilcoxon para datos apareados.

El mismo tipo de análisis se realizó en la puntuación de los tics (máximo 50 puntos) y en la de la discapacidad (máximo 50 puntos). Se valoró también el cambio en la puntuación de los tics motores (máximo 25 puntos) y tics fónicos (máximo 25 puntos).

Dada la existencia de medidas repetidas en el tiempo se valoró también la evolución de las puntuaciones a lo largo del tiempo, esto es comparando su variación entre t0, t1, t2, t3 y t4, usando la prueba de Friedman. Se comparó la evolución de las subescalas de los tics motores, fónicos, tics totales, discapacidad y puntuación total de la YGTSS.

Se comparó el cambio entre t0 y t4 respecto a la puntuación de la YGTSS y la puntuación total de los tics, de forma estratificada según existencia o no de tratamiento con neurolépticos asociado al tratamiento ensayado. Se describieron las medias y desviaciones estándar de la puntuación total de la YGTSS en t0 y t4, así como los mismos estadísticos para el cambio de puntuación (t0-t4) en cada grupo. Se utilizó la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon para datos apareados en cada estrato. Además se comparó la diferencia de puntuación global de

la YGTSS entre t0 y t4 dentro de cada uno de los dos grupos usando el test de la U de Mann-Whitney para datos independientes.

#### **4.3.2.5 Evaluación de la seguridad.**

Se realizó mediante el registro de acontecimientos adversos y su seguimiento (ANEXO 4). Dicho registro se elaboró para este ensayo de acuerdo con la normativa legal vigente, y animando a los familiares a comunicar cualquier circunstancia que pudiera llamar su atención aunque no la hubieran interpretado como severa.

Se planteó que en caso de aparición de efectos secundarios se consultaría con el Servicio de Farmacia para analizar si se podían tratar de interacciones medicamentosas.

##### **- Acontecimientos adversos:**

Los acontecimientos adversos se definen como cualquier experiencia o signo indeseable, sufridos por un sujeto durante un ensayo clínico, se consideren o no relacionados con el fármaco en investigación.

Todo acontecimiento adverso notificado espontáneamente por el sujeto u observado por el investigador o su equipo fue registrado en el **formulario de recogida de acontecimientos adversos**.

A partir de ello, el investigador debía clasificar la intensidad de estos acontecimientos adversos en base a la escala de tres puntos definida a continuación:

Leve Molestia experimentada pero que no interrumpe la actividad diaria normal.

Moderada Molestia suficiente para reducir o afectar a la actividad diaria normal.

Grave Incapacidad de trabajar o desempeñar la actividad diaria.

La cronicidad del acontecimiento debía ser clasificada por el investigador en base a la escala de tres puntos definida a continuación:

Unico: una sola vez un acontecimiento de duración limitada.

Intermitente: varios episodios de un acontecimiento, cada uno de ellos de duración limitada.

Ilimitada Persistente: un acontecimiento que ha persistido indefinidamente.

Para cada acontecimiento adverso, la relación con el fármaco (definitiva, probable, posible, improbable, definitivamente no) a juicio del investigador, así como las eventuales acciones tomadas, se debía registrar en el formulario de recogida de datos.

La aparición de un acontecimiento adverso que fuera mortal, potencialmente mortal, incapacitante o que requiriera o prolongara la hospitalización del paciente o causara anomalías congénitas sería descrito como **acontecimiento adverso “grave” (AAG)**, y sería notificado.

Los acontecimientos médicos importantes que pudieran no ser inmediatamente potencialmente mortales ni acarrear hospitalización podrán considerarse acontecimientos adversos graves cuando, en base a criterio médico apropiado, puedan poner en peligro al paciente o requerir intervención médica o quirúrgica para prevenir uno de los desenlaces arriba indicados.

Los AAG y las **reacciones farmacológicas adversas inesperadas (RFAI)**; definida como reacción adversa cuya naturaleza o intensidad no concuerda con los acontecimientos adversos esperados, serían notificados por el investigador responsable como sigue:

- Todos los AAG/RFAI serían notificados al promotor del estudio por teléfono, por escrito y por FAX tan pronto como sea prácticamente posible, pero dentro de las 24 h siguientes a su detección. El AAG detallado sería registrado primero en la historia clínica y luego en el CRD. Aparte de esto, el investigador rellenaría un **Informe de Acontecimiento Adverso** (disponible en el archivo del investigador) que contenga toda la información requerida por las Autoridades de Registro. Por tanto, la cumplimentación de este Informe de Acontecimiento Adverso es obligatorio en caso de AAG.

Los AAG/RFAI serían notificados a los CEICs correspondientes, por teléfono y por escrito en cuanto sea posible, pero siempre en el plazo de 15 días.

- Los AAG con relación sospechada (probable o definitiva) con la medicación del ensayo (según indique el investigador responsable) serían notificados a las Autoridades Sanitarias de acuerdo con sus procedimientos de farmacovigilancia.

Toda la correspondencia sobre AAG deberá clasificarse **como URGENTE**.

Se requeriría la siguiente información mínima:

- Número de estudio.
- Número de identificación del paciente, iniciales, sexo y año de nacimiento.
- Nombre y dirección del notificante (confidencial).
- Descripción del AAG (hora de aparición y hora y fecha de inicio de medicación en estudio).

- Fármaco administrado (es decir, medicación de estudio y concomitante).

Los informes a las Autoridades Sanitarias serían acometidos por el promotor. El promotor debería notificar AAG a las Autoridades Sanitarias en sustitución del investigador principal. El promotor podría preparar informes adicionales para otras autoridades.

Deberá remitirse al monitor la confirmación de que los informes adecuados han sido enviados a los destinatarios adecuados.

**- Seguimiento después de acontecimientos adversos:**

Todos los acontecimientos adversos serían seguidos hasta su supresión o hasta alcanzar una situación estable.

En función del acontecimiento, el seguimiento podría requerir pruebas o procedimientos médicos adicionales y/o remisión a médico de cabecera o a especialista.

### **4.3.3 INSTRUMENTACION.**

#### **4.3.3.1 Selección.**

Los pacientes documentados como diagnóstico de ST, que cumplían los criterios de inclusión y que no presentaban criterios de exclusión fueron incluidos en registro de pacientes.

Antes de poder iniciar el ensayo, se obtuvo de los tutores el consentimiento informado por escrito firmado y fechado. Los pacientes eran informados previamente del propósito y desarrollo del estudio. Se resolvieron todas las dudas que plantearon. Se les indicó la posibilidad incondicional de retirarse en cualquier momento. Se les pidió que volvieran para iniciar el estudio cuando ellos consideren que su hijo se encuentra en un momento de exacerbación.

Si en la primera entrevista no alcanzaron la puntuación mínima para considerarlos como en exacerbación, no se incluyeron en el ensayo pero quedaron en el registro a la espera de un posible empeoramiento posterior.

#### **4.3.3.2 Días de estudio.**

##### **Día de inicio del estudio (t0).**

Los padres considerando que el paciente se encontraba en un momento de exacerbación clínica se pusieron en contacto con el equipo investigador, a fin de iniciar el estudio.

En este primer día se repitió la información ya administrada, esta vez también por escrito, se habló con los padres/tutores y con los niños.

Se les dio a firmar el consentimiento informado. Los niños mayores de 12 años también firmaron un documento de consentimiento, con lenguaje adecuado a su edad.

Los padres también firmaron el consentimiento para grabación en vídeo de las entrevistas, para la validación clínica de la YGTSS en español.

En esta primera entrevista, los tres investigadores confirmaron los criterios diagnósticos de ST y de inclusión/exclusión, en este sentido debía haber acuerdo unánime de los tres investigadores antes de que el niño quedara incluido en el ensayo clínico.

Se valoró la YGTSS en esta primera entrevista con los padres. Los niños estuvieron presentes en esta primera entrevista aunque se les pidió que acudieran a una sala anexa (sala de juegos), durante la parte de la entrevista que se refería a la discapacidad psicológica que el cuadro producía en los niños.

##### **Segunda entrevista a los 15 días de estudio (t1).**

En ella no tuvieron que estar necesariamente los niños.

Se interrogó a los padres acerca de la posible aparición de efectos secundarios, tanto de forma libre como dirigida y de la tolerancia general del tratamiento por los niños (sabor, nivel de cumplimiento, etc.).

Se valoró la YGTSS por los tres investigadores.

Se animó a los padres a valorar estos primeros días de tratamiento.

**Tercera entrevista a los 30 días de estudio (t2).**

Se repitió el esquema de la entrevista anterior.

**Cuarta entrevista a los 60 días de estudio (t3).**

Se repitió el esquema de las entrevistas anteriores.

**Quinta entrevista a los 90 días de estudio (t4). Final.**

Se realizó la última valoración de la YGTSS.

Se interrogó acerca de la aparición de efectos secundarios.

Se planificó el seguimiento posterior de estos pacientes (devolución a su médico de referencia con un informe, seguimiento en el Hospital Costa del Sol y se planteó la posibilidad de seguir ambas vías en los pacientes procedentes de fuera de nuestra área de salud).

Se preguntó sobre la valoración subjetiva del resultado del tratamiento experimental a los padres y niños. Se les ofreció continuar con dicho tratamiento si el resultado había sido satisfactorio.

En cualquier caso se informó al médico del que provenía el paciente y con el que continuaría su seguimiento habitual.

#### **4.3.4 ANÁLISIS DE DATOS.**

##### **4.3.4.1 Consideraciones generales.**

Se valoraron por separado tanto la puntuación global de la YGTSS como la puntuación de los tics únicamente (primera mitad – 50 puntos) sin tener en cuenta la discapacidad global.

Se analizaron en conjunto y por separado la evolución de los tics motores y fónicos.

Se realizó una estadística descriptiva mediante medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas, y distribuciones de frecuencia para las categóricas. Se presentó un diagrama de flujo que explicará la secuencia desde la población inicialmente elegible a la finalmente estudiada (negativas, abandonos, pérdidas al seguimiento,..), siguiendo los criterios de la guía CONSORT adaptada a la situación de diseño sin grupo control.

La variable principal de resultado (VPR) fue el cambio en la puntuación de la YGTSS, ajustada por el nivel basal.

Para pilotar en la población en estudio la Escala Global de Severidad de Tics de Yale (YGTSS) se discutió con los entrevistados la comprensión de los diferentes ítems, y se anotarán aquellos casos que requirieron explicaciones adicionales, para incorporar éstas al manual del entrevistador. La estadística descriptiva permitirá describir la posibilidad de aparición de observaciones con puntuaciones extremas, y valorar en qué medida esto puede afectar a los estimadores de variabilidad para el cálculo de futuros tamaños muestrales en estudios controlados.

La seguridad del tratamiento se describió en términos de porcentaje de acontecimientos adversos y según niveles de imputabilidad.

Para conocer la variabilidad en términos de desviación estándar de las medias de la puntuación de la YGTSS en el grupo experimental y en el grupo control, se estimó la desviación típica de las puntuaciones parciales y totales de la escala, así como su correspondiente coeficiente de variación.

#### **4.3.4.2 Cálculo de la potencia y determinación del tamaño muestral.**

##### **- Tamaño muestral:**

Dada la baja prevalencia de esta patología (catalogada como enfermedad rara – prevalencia inferior a 5 casos / 10.000) y la dificultad de captación de pacientes por ello, realizamos el estudio con un tamaño de muestra **N=10**, con objeto de poder calcular a partir de este estudio los valores estadísticos a aplicar en estudios posteriores más amplios en fase III.

##### **- Cálculo de parámetros estadísticos para el cálculo muestral de posteriores estudios:**

Se consideró la media y la desviación típica de la puntuación en la YGTSS en t0 como la correspondiente al grupo control y la obtenida al final del estudio en t4 como la correspondiente al grupo experimental, para la predeterminación del tamaño muestral en futuros estudios en fase III (aleatorizados controlados).

Finalmente, **para todos los análisis estadísticos, consideramos significativa una  $p < 0,05$ .**

## **5. RESULTADOS**

## 5. RESULTADOS.

### 5.1 DESCRIPCION DEL RECLUTAMIENTO DE CASOS.

El reclutamiento de niños para la realización del ensayo clínico se realizó entre los niños diagnosticados de ST en nuestra Area Sanitaria (Distrito Sanitario de la Costa del Sol) y niños afiliados a la Asociación Andaluza de Síndrome de Tourette en la provincia de Málaga.

En total reclutamos **23 niños** con diagnóstico contrastado de ST. De ellos 13 provenían del Distrito Sanitario de la Costa del Sol y 10 de la Asociación Andaluza de Síndrome de Tourette. Estos 23 niños suponían entre el 6 y el 36% de los casos esperados en nuestra provincia.

En cuanto a la **distribución por sexos** únicamente encontramos **2** niñas y los **21** restantes eran varones.

Respecto a la **distribución por edades** encontramos (tabla 1):

Tabla 1 Distribución por edades de los pacientes reclutados

<b>7 años</b>	1 caso
<b>8 años</b>	1 caso
<b>9 años</b>	2 casos
<b>10 años</b>	4 casos
<b>11 años</b>	8 casos
<b>12 años</b>	5 casos
<b>13 años</b>	1 caso
<b>14 años</b>	1 caso
<b>TOTAL</b>	<b>23 CASOS</b>

**9 niños (el 39,1% de los casos) presentaban patología comórbida (Tabla 2).**

**Tabla 2 Patología comórbida de los pacientes reclutados**

<b>TDAH</b>	<b>4 casos</b>
<b>TOC</b>	<b>3 casos</b>
<b>TDAH + TOC</b>	<b>2 casos</b>

**8 niños (34,7%) no estaban tomando ningún tratamiento médico para el ST, (ni para los tics, ni para la patología comórbida).**

**2 niños se encontraban en tratamiento psicológico para el control de su patología comórbida.**

**1 de los niños no había sido diagnosticado previamente, llegándose al diagnóstico por ser familiar de otro niño reclutado.**

Los padres de 2 de los 23 niños tras ser informados verbalmente del ensayo clínico declinaron su participación. Por tanto pasaron a formar parte definitivamente del mismo 21 niños.

Estos niños cumplían los criterios de inclusión en el ensayo clínico, no presentaban ninguno de los criterios de exclusión, los padres estaban dispuestos a participar en el mismo, y quedaban a la espera de presentar una exacerbación para iniciar el ensayo clínico.

## 5.2 DESCRIPCION DEL GRUPO DE ENSAYO.

De los 21 niños reclutados, 11 presentaron un episodio de exacerbación clínica que cumplía los criterios de inclusión (puntuación de 40 en la YGTSS), constituyendo el grupo de estudio.

1 de los pacientes una vez iniciado el ensayo clínico se excluyó del mismo después del t1 (15 días), ya que inició medicación con neurolépticos, por acuerdo entre los investigadores, su médico habitual y los padres del niño, debido a la gravedad del cuadro. No obstante se continuó evaluando y realizándose seguimiento clínico.

Respecto a la **distribución por sexos** participaron en el ensayo clínico 10 niños y 1 niña.

La **distribución por edades** fue la siguiente (tabla 3):

Tabla 3 Distribución por edades en el grupo de ensayo

<b>7 AÑOS</b>	<b>1 caso</b>
<b>9 AÑOS</b>	<b>2 casos</b>
<b>11 AÑOS</b>	<b>3 casos</b>
<b>12 AÑOS</b>	<b>3 casos</b>
<b>13 AÑOS</b>	<b>1 caso</b>
<b>14 AÑOS</b>	<b>1 caso</b>
<b>TOTAL</b>	<b>11 CASOS</b>

En cuanto a la **patología comórbida** presentaban (tabla 4):

Tabla 4 Patología comórbida de los pacientes del ensayo

<b>TDAH</b>	<b>2 niños</b>
<b>TOC</b>	<b>3 niños</b>
<b>TDAH + TOC</b>	<b>2 niños</b>
<b>NINGUNA</b>	<b>4 niños</b>

**Sintomatología al inicio de ensayo clínico (Tabla 5):**

**Tabla 5 Puntuación en la YGTSS al inicio del ensayo**

	<b>MEDIA</b>	<b>DESVIACION ESTANDAR</b>
<b>TICS MOTORES</b>	18	4,40
<b>TICS FONICOS</b>	11	7,93
<b>DISCAPACIDAD</b>	30	4,71
<b>PUNTUACION TOTAL</b>	62	14,95

En el momento de la exacerbación 2 niños no presentaban **tics fónicos**, pero los habían tenido con anterioridad en la evolución natural de la enfermedad.

En el momento de su inclusión en el ensayo, todos los niños tenían en la YGTSS una puntuación mayor de 40.

Todos los niños presentaban importante afectación psicológica con disminución de la autoestima, problemas en las relaciones personales y episodios de disforia; valorados según la puntuación de discapacidad de la YGTSS.

La puntuación inicial de la discapacidad era (Tabla 6):

**Tabla 6 Puntuación de la discapacidad al inicio del ensayo**

20 puntos	1 niño
30 puntos	9 niños
40 puntos	1 niño

**Diferencias en el estado inicial según existiera o no tratamiento médico.**

Los niños que se encontraban con tratamiento al inicio del ensayo clínico, presentaban una puntuación media parecida a la de los niños que estaban sin tratamiento, con desviaciones estándar similares como se muestra en la siguiente tabla.

Valorando únicamente los tics, encontramos la misma situación (Tabla 7).

**Tabla 7 Puntuación de la YGTSS al inicio del ensayo según tuviera o no tratamiento previo**

		<b>MEDIA</b>	<b>DESVIACIÓN ESTANDAR</b>
<b>CON TRATAMIENTO</b>	<b>TOTAL</b>	<b>61</b>	<b>12,75</b>
	<b>TICS</b>	<b>29</b>	<b>8,30</b>
<b>SIN TRATAMIENTO</b>	<b>TOTAL</b>	<b>63</b>	<b>19,92</b>
	<b>TICS</b>	<b>30</b>	<b>11,84</b>

### **Tratamiento previo:**

Cuatro niños se encontraban previamente sin ningún tratamiento médico convencional y continuaron durante el ensayo clínico únicamente con el tratamiento experimental.

El caso n7 fue el referido anteriormente, que fue admitido en el ensayo cuando no tomaba tratamiento médico, pero salió de él al iniciarse tratamiento con neurolépticos (tiaprida), de acuerdo con el protocolo.

Los seis niños restantes estaban tomando tratamiento médico para los tics y/o la patología comórbida y lo continuaron tomando durante el ensayo, junto con el tratamiento experimental.

Los **fármacos que tomaban previamente** eran los que siguen (Tabla 8):

**Tabla 8 Tratamiento previo de los pacientes**

	<b>TRATAMIENTO TICS</b>	<b>TRATAMIENTO TDAH</b>
<b>n1</b>	Pimozide	
<b>n2</b>	Ninguno	
<b>n3</b>	Pimozide	
<b>n4</b>	Risperidona	Metilfenidato
<b>n5</b>	Ninguno	
<b>n6</b>	Ninguno	Metilfenidato
<b>n7</b>	Ninguno	
<b>n8</b>	Ninguno	
<b>n9</b>	Clonazepam	
<b>n10</b>	Clonazepam + Ziprasidona + Seleginida	
<b>n11</b>	Pimozide + Risperidona	

5 niños no tomaban tratamiento, 4 niños tomaban neurolépticos, 1 niño tomaba benzodiacepinas, 1 niño tomaba asociados benzodiacepinas + neurolépticos + antiparkinsonianos.

### **5.3 VALIDACION DE LA YALE GLOBAL TICS SEVERITY SCALE.**

Validamos nuestra traducción de la YGTSS en nuestra población mediante el estudio de 35 entrevistas consecutivas en 7 niños. Cada una de ellas era puntuada por 3 observadores, siempre los mismos, habituados al manejo y valoración de estos pacientes.

A las puntuaciones obtenidas se les aplicaron los test estadísticos descritos en el capítulo de metodología, con los siguientes resultados:

#### **5.3.1 Valoración de la reproducibilidad.**

La reproducibilidad de la tabla se determinó calculando la concordancia entre las puntuaciones otorgadas por los tres observadores en cada una de las 35 entrevistas clínicas evaluadas. Esta concordancia se determinó calculando el Coeficiente de Correlación Intraclase.

Este osciló entre un máximo de 0,9972 ( $p < 0,001$ ) para la puntuación de la frecuencia de los tics motores y un mínimo de 0,9422 ( $p < 0,001$ ) para la puntuación de la complejidad de los tics fónicos.

Los coeficientes de correlación y su nivel de significación se recogen en la siguiente tabla (Tabla 9):

Tabla 9 Reproducibilidad de la YGTSS

PARAMETRO ESTUDIADO n = 35	COEFICIENTE CORRELACION INTRACLASE	P
Puntuación total YGTSS	0,9938	< 0,001
Puntuación tics	0,9927	<0,001
Puntuación discapacidad	0,9813	<0,001
Número tics motores	0,9493	<0,001
Frecuencia tics motores	0,9972	<0,001
Intensidad tics motores	0,9797	<0,001
Complejidad tics motores	0,9689	<0,001
Interferencia tics motores	0,9670	<0,001
Número tics fónicos	0,9641	<0,001
Frecuencia tics fónicos	0,9734	<0,001
Intensidad tics fónicos	0,9891	<0,001
Complejidad tics fónicos	0,9422	<0,001
Interferencia tics fónicos	0,9551	<0,001

Reproducibilidad de la YGTSS valorada con el Coeficiente de Correlación Intraclase entre la puntuación otorgada por cada uno de los tres observadores, a cada una de las entrevistas estudiadas. Una correlación de 1 significa la igualdad en las puntuaciones otorgadas. Todas las correlaciones son estadísticamente significativas.

Valoramos también la **reproducibilidad de la YGTSS a lo largo de los diferentes tiempos del estudio (t0, t1, t2, t3, t4),**

con objeto de despejar el posible papel de un proceso de aprendizaje de los investigadores a lo largo del tiempo.

Se valoraron las puntuaciones otorgadas por los tres observadores a siete casos consecutivos, en los cinco tiempos de corte del estudio, tanto en la puntuación global, como en los tics y la discapacidad.

La concordancia de la YGTSS se mantuvo en todas las correlaciones, con un máximo de 1 en la puntuación de la discapacidad en el t2 (30 días) en el que todos los observadores emitieron la misma puntuación, y en el resto siendo también significativas estadísticamente ( $p < 0,001$ ) (Tabla 10).

**Tabla 10 Reproducibilidad de la YGTSS en cada tiempo de estudio**

t0	t1	t2	t3	t4	PUNTUACION TOTAL YGTSS	
0,9525	0,9923	0,9981	0,9969	0,9936	Coeficiente Correlación Intraclase	
<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	p	n = 7

t0	t1	t2	t3	t4	PUNTUACION TICS	
0,9574	0,9898	0,9951	0,996	0,9967	Coeficiente Correlación Intraclase	
<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	p	n = 7

t0	t1	t2	t3	t4	PUNTUACION DISCAPACIDAD	
0,907	0,9502	1	0,9884	0,9714	Coeficiente Correlación Intraclase	
<0,003	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	p	n = 7

Reproducibilidad de la YGTSS en cada entrevista, valorada con el Coeficiente de Correlación Intraclase entre la puntuación otorgada por cada uno de los tres observadores, a cada una de las entrevistas estudiadas (a los 15, 30, 60 y 90 días). Se valoró la correlación en cada uno de los tiempos de estudio, para evitar el sesgo de aprendizaje de los observadores. Todas las correlaciones son estadísticamente significativas. La discapacidad a los 60 días fue puntuada igual por los 3 observadores en todos los pacientes (correlación de 1).

Por tanto encontramos que las puntuaciones eran concordantes independientemente del momento de corte analizado, y por lo tanto, independientemente de la experiencia de los observadores (menor al principio) y de la intensidad de la sintomatología (mayor al principio).

### **5.3.2 Consistencia interna.**

**- Coeficiente de Correlación de Spearman.**

Calculamos la correlación entre la puntuación de cada uno de los ítems con las puntuaciones totales de la escala (tics motores, tics fónicos, discapacidad y puntuación total).

Calculamos también esta misma correlación en el caso de la puntuación de total de tics motores o fónicos, excluyendo de esa puntuación, la aportación del ítem que estábamos analizando en ese momento, para valorar la correlación de dicho ítem con el resto, eliminando su propio sesgo (Tabla 11).

Tabla 11 Consistencia interna. Coeficiente de correlación de Spearman

ítem de la YGTSS	Puntuación tics	Puntuación tics excluyendo ese ítem	Discapacidad	Puntuación total YGTSS
Número tics motores	0,94**	0,92**	0,66	0,20
Frecuencia tics motores	0,85**	0,77**	0,21	0,22
Intensidad tics motores	0,94**	0,92**	0,07	0,04
Complejidad tics motores	0,90**	0,86**	0,25	0,19
Interferencia tics motores	0,92**	0,87**	0,18	0,15
Número tics fónicos	0,95**	0,92**	0,05	0,08
Frecuencia tics fónicos	0,90**	0,84**	0,04	0,07
Intensidad tics fónicos	0,94**	0,92**	0,18	0,15
Complejidad tics fónicos	0,91**	0,88**	0,01	0,05
Interferencia tics fónicos	0,91**	0,87**	0,25	0,20

\*\* (La correlación es significativa a nivel 0,01).

n = 35

La consistencia interna de las puntuaciones otorgadas en cada una de las subcategorías de la YGTSS, se valoró mediante la

correlación entre la puntuación otorgada a cada una de las características de los tics, con la puntuación obtenida en las categorías de tics motores, tics fónicos, discapacidad y puntuación total de la YGTSS.

Por tanto, encontramos una correlación estadísticamente significativa entre la puntuación obtenida por cada uno de los ítems de los tics motores y fónicos, con la puntuación total que se obtenía en esa subescala (puntuación de tics motores y puntuación de tics fónicos).

También se encontraba esa misma correlación pero con ligeros descensos si eliminábamos de la puntuación de tics motores y fónicos, la puntuación correspondiente al ítem analizado (por tanto cada ítem se correlaciona de forma independiente con el resto de la puntuación global de los ítems de los tics).

Sin embargo no encontramos una correlación significativa, entre la puntuación asignada a los diferentes ítems de los tics motores y fónicos, y la puntuación obtenida por la discapacidad ni con la de la puntuación total de la YGTSS.

**- Análisis de componentes principales con rotación Varimax.**

Se realizó un análisis factorial de las puntuaciones de los ítems de la YGTSS, para corroborar que las dos dimensiones preestablecidas en la escala (subescala tics motores y subescala tics fónicos) se comportaban como variables latentes de acuerdo al concepto previamente establecido.

Se realizó un análisis de componentes principales con las puntuaciones de los diez ítems utilizando la rotación Varimax.

Los resultados se presentan como porcentaje de varianza explicado y porcentaje de varianza acumulado.

Se realizó el análisis de componentes principales a partir de la puntuación media de cada ítem (obtenido de las puntuaciones otorgadas por cada uno de los tres observadores) para  $n = 35$  (Tabla 12).

**Tabla 12 Consistencia interna. Rotación Varimax.**

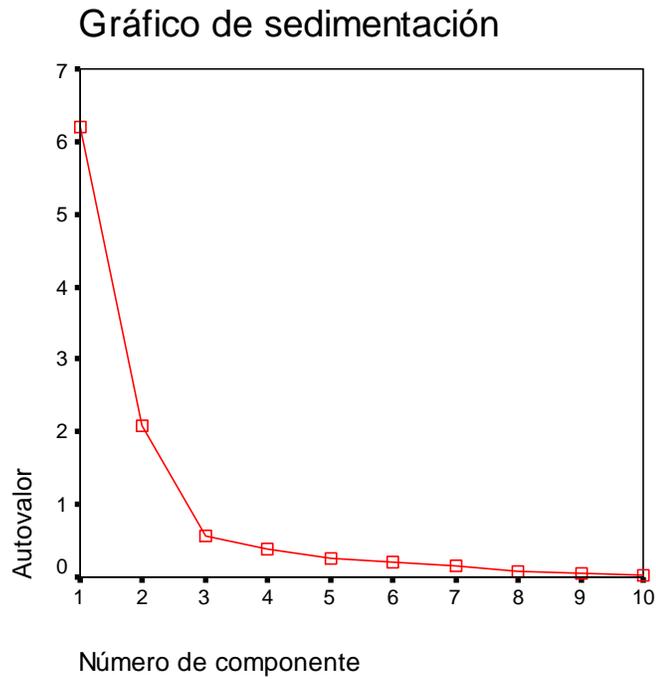
Componente	Autovalores iniciales			Suma de las saturaciones al cuadrado de la rotación		
	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado
1	6,196	61,962	61,962	4,156	41,562	41,562
2	2,087	20,867	82,829	4,127	41,267	82,829
3	,554	5,540	88,369			
4	,377	3,770	92,139			
5	,266	2,660	94,799			
6	,211	2,112	96,911			
7	,156	1,556	98,467			
8	,067	,670	99,137			
9	,050	,502	99,639			
10	,036	,361	100,000			

Método de extracción: Análisis de Componentes principales.

Valoramos la consistencia interna mediante el cálculo de la Varianza total explicada. Los dos primeros componentes explican la mayor parte de dicha varianza.

Se muestra el acúmulo de varianza en los dos primeros componentes (Gráfico 1).

**Gráfico 1 Gráfico de sedimentación.**



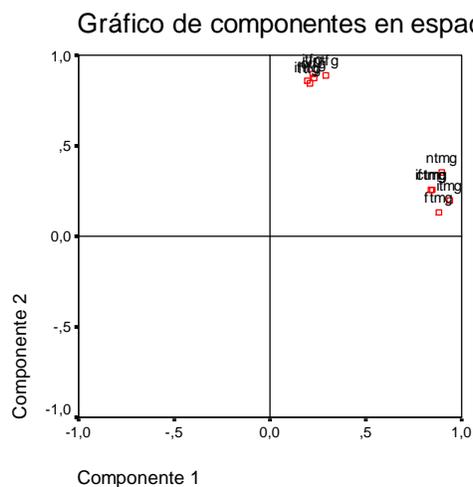
A continuación se muestra la matriz de componentes rotados, mediante el método de rotación normalización Varimax con Kaiser. Muestra la coincidencia de los dos componentes que explican la varianza, con los subgrupos tics motores y tics fónicos (Tabla 13).

**Tabla 13 Matriz de componentes rotados.**

	Componente	
	1	2
Número tics motores	<b>0,897</b>	0,351
Frecuencia tics motores	<b>0,882</b>	0,130
Intensidad tics motores	<b>0,939</b>	0,201
Complejidad tics motores	<b>0,846</b>	0,259
Interferencia tics motores	<b>0,842</b>	0,256
Número tics fónicos	0,294	<b>0,890</b>
Frecuencia tics fónicos	0,206	<b>0,844</b>
Intensidad tics fónicos	0,225	<b>0,901</b>
Complejidad tics fónicos	0,227	<b>0,874</b>
Interferencia tics fónicos	0,195	<b>0,857</b>

Se observa la coincidencia de los subgrupos tics motores y tics fónicos con los dos componentes que explican la varianza (Gráfico 2).

**Gráfico 2 Gráfico de los componentes en el espacio.**



Por tanto encontramos dos dimensiones o factores subyacentes en los parámetros analizados en la escala, que coinciden con las subescalas de tics motores y tics fónicos. Estas dos dimensiones explican más del 82% del total de la varianza.

Estos resultados muestran que nuestra traducción de la YGTSS es válida en todos sus extremos, al ser reproducible y tener una significativa consistencia interna.

#### **5.4 EFICACIA DEL TRATAMIENTO ENSAYADO.**

Se administró el tratamiento ensayado a 10 niños.

El n7 fue excluido del estudio después del t1 por decidirse que debía iniciar tratamiento convencional, dado el mal estado clínico del niño, de acuerdo con su médico, padres y con los principios éticos del protocolo del ensayo clínico, como se ha explicado anteriormente.

### 5.4.1 Descripción de los resultados de eficacia obtenidos.

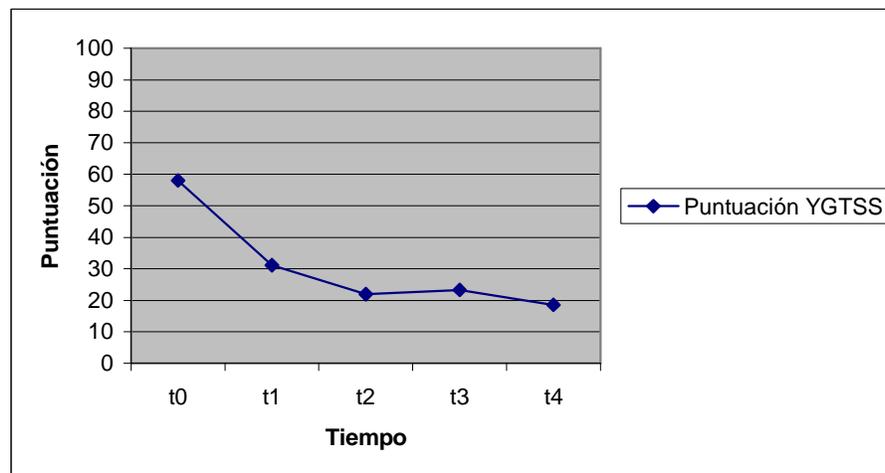
La evolución de la **puntuación total de la YGTSS** (puntuación máxima 100), en cuanto a su media y desviación estándar, entre el t0 y el t4 fue como sigue (Tabla 14):

Tabla 14 Eficacia del tratamiento. Puntuación YGTSS.

	N	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Inicio-t0 YGTSS	10	58,10	12,556	43	75
Final -t4 YGTSS	10	18,60	16,480	0	61

Descripción de la eficacia del tratamiento ensayado según las medias y desviaciones estándar de la puntuación total de la YGTSS en el momento de entrar y el momento de finalizar el ensayo clínico.

Gráfico 3 Descenso de la media de la puntuación de la YGTSS.



Se muestra el descenso de las medias de la puntuación total de la YGTSS desde el momento de inicio del ensayo y el final, con sus diferentes puntos de corte (t0=0 días, t1=15 días, t2=30 días, t3=60 días, t4=90 días).

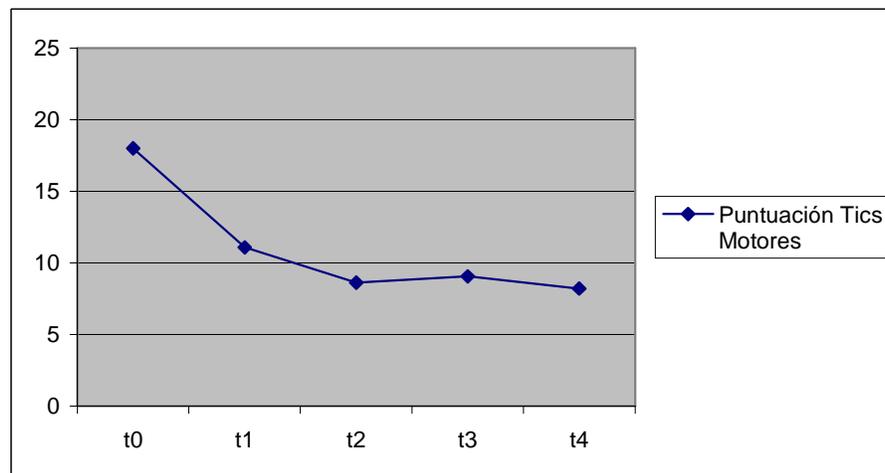
Este descenso se valoró también en la puntuación de los **tics motores** (máximo 25 puntos) (Tabla 15).

Tabla 15. Eficacia del tratamiento. Puntuación tics motores.

	t0	t1	t2	t3	t4
MEDIA	18	10	9	9	8
DESVIACION ESTANDAR	4	5	7	6	6

Descripción de la eficacia del tratamiento ensayado según las medias y desviaciones estándar de la puntuación de los tics motores en el momento de entrar y el momento de finalizar el ensayo clínico.

Gráfico 4 Descenso de la media de la puntuación de los tics motores.



Se muestra el descenso de las medias de la puntuación de los tics motores desde el momento de inicio del ensayo y el final, con sus diferentes puntos de corte (t0=0 días, t1=15 días, t2=30 días, t3=60 días, t4=90 días).

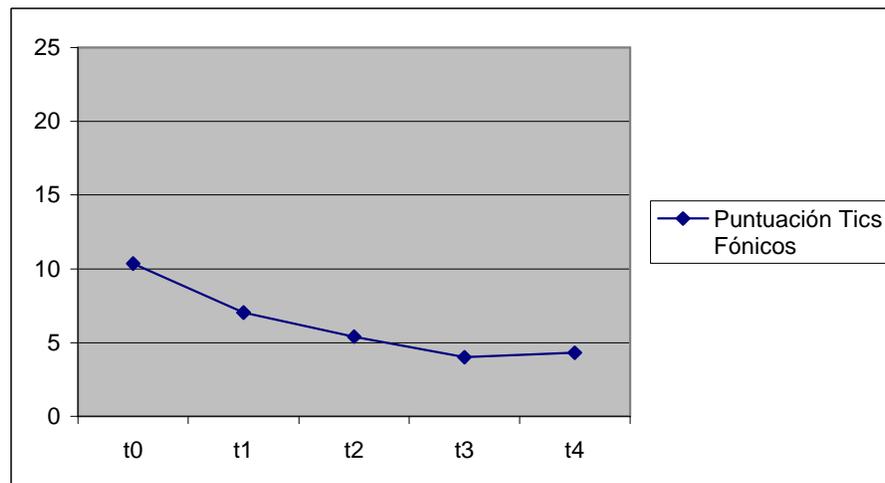
Y en la puntuación de los **tics fónicos** (máximo 25 puntos) (Tabla 16):

Tabla 16 Eficacia del tratamiento. Puntuación tics fónicos.

	t0	t1	t2	t3	t4
<b>MEDIA</b>	9	6	5	4	4
<b>DESVIACION ESTANDAR</b>	7	7	8	6	7

Descripción de la eficacia del tratamiento ensayado según las medias y desviaciones estándar de la puntuación de los tics fónicos en el momento de entrar y el momento de finalizar el ensayo clínico.

Gráfico 5 Descenso de la media de la puntuación de los tics fónicos.



Se muestra el descenso de las medias de la puntuación de los tics fónicos desde el momento de inicio del ensayo y el final, con sus diferentes puntos de corte (t0=0 días, t1=15 días, t2=30 días, t3=60 días, t4=90 días).

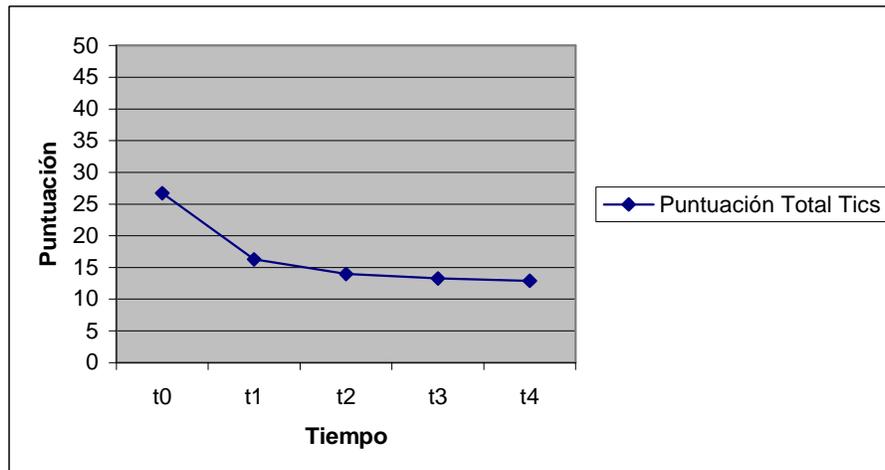
La evolución de la puntuación total de los **tics** (máximo 50 puntos) fue (Tabla 17):

Tabla 17 Eficacia del tratamiento. Puntuación total de los tics.

	t0	t1	t2	t3	t4
<b>MEDIA</b>	27	16	14	13	13
<b>DESVIACION ESTANDAR</b>	7	10	12	10	11

Descripción de la eficacia del tratamiento ensayado según las medias y desviaciones estándar de la puntuación de los tics en el momento de entrar y el momento de finalizar el ensayo clínico.

Gráfico 6 Descenso de la media de la puntuación de los tics.



Se muestra el descenso de las medias de la puntuación total de los tics desde el momento de inicio del ensayo y el final, con sus diferentes puntos de corte (t0=0 días, t1=15 días, t2=30 días, t3=60 días, t4=90 días).

Valoramos también las distintas características que presentan los tics tanto motores como fónicos, esto es, el **número** de tics que se presentan, su **frecuencia**, **intensidad**, **complejidad** e **interferencia** que causan (Tabla 18).

**Tabla 18 Eficacia del tratamiento. Puntuación de las características de los tics.**

	t0		t1		t2		t3		t4	
	Media	D.E.	Media	D.E.	Media	D.S.	Media	D.E.	Media	D.E.
NUMERO-Tics Motores	<b>3,47</b>	0,98	<b>1,53</b>	1,12	<b>1,70</b>	1,25	<b>1,63</b>	1,35	<b>1,70</b>	1,25
FRECUENCIA-Tics Motores	<b>4,03</b>	0,90	<b>3,27</b>	1,58	<b>2,30</b>	1,89	<b>2,57</b>	2,11	<b>2,40</b>	1,65
INTENSIDAD-Tics Motores	<b>3,90</b>	0,93	<b>2,43</b>	1,17	<b>1,71</b>	1,51	<b>2,23</b>	1,63	<b>2,13</b>	1,29
COMPLEJIDAD-Tics Motores	<b>2,87</b>	2,05	<b>1,67</b>	1,76	<b>0,87</b>	1,34	<b>1,03</b>	1,46	<b>0,67</b>	1,05
INTERFERENCIA-Tics Motores	<b>3,13</b>	0,97	<b>0,97</b>	0,43	<b>0,90</b>	1,20	<b>0,83</b>	0,71	<b>1,00</b>	0,87
NUMERO-Tics Fónicos	<b>1,93</b>	1,40	<b>1,27</b>	1,52	<b>1,43</b>	2,10	<b>0,87</b>	0,39	<b>0,87</b>	1,26
FRECUENCIA-Tics Fónicos	<b>2,30</b>	1,58	<b>1,60</b>	1,65	<b>1,07</b>	1,48	<b>1,00</b>	1,49	<b>1,07</b>	1,43
INTENSIDAD-Tics Fónicos	<b>2,33</b>	1,57	<b>1,50</b>	1,51	<b>1,13</b>	1,10	<b>1,03</b>	1,37	<b>1,53</b>	1,75
COMPLEJIDAD-Tics Fónicos	<b>1,26</b>	1,73	<b>0,90</b>	1,66	<b>1,10</b>	1,78	<b>0,53</b>	1,11	<b>0,47</b>	0,98
INTERFERENCIA-Tics Fónicos	<b>1,35</b>	1,35	<b>0,57</b>	0,79	<b>0,70</b>	1,35	<b>0,73</b>	1,14	<b>0,63</b>	0,95

Descripción de medias y desviaciones estándar obtenidas para cada una de las características de los tics motores y fónicos, desde el momento al final del estudio.

Gráfico 7 Descenso puntuación de las diferentes características de los tics motores.

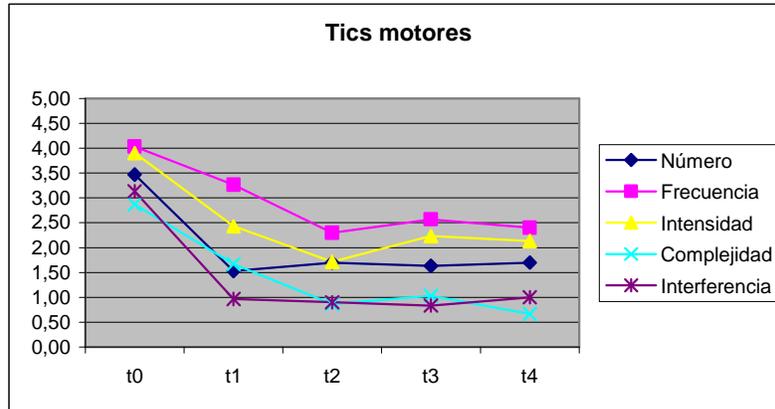
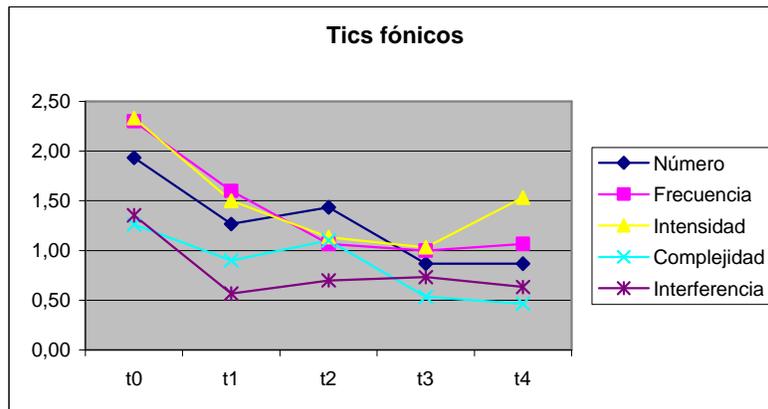


Gráfico 8 Descenso puntuación de las diferentes características de los tics fónicos.



Observamos una evolución similar en el descenso de todas las características tanto de los tics motores como fónicos. Este comportamiento es similar al del resto de puntuaciones evaluadas.

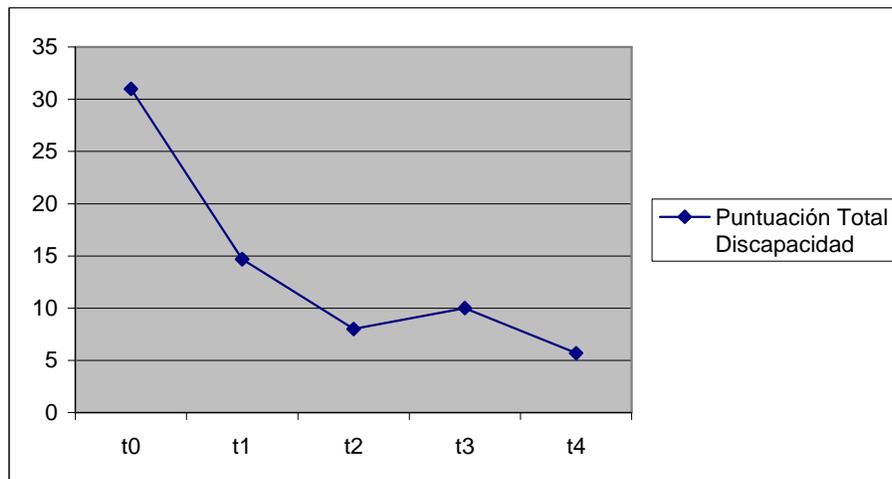
La puntuación de la **discapacidad** (máximo 50 puntos) fue:

Tabla 19 Eficacia del tratamiento. Puntuación total de la discapacidad.

	t0	t1	t2	t3	t4
MEDIA	31	15	8	10	6
DESVIACION ESTANDAR	7	9	8	11	7

Descripción de la eficacia del tratamiento ensayado según las medias y desviaciones estándar de la puntuación de la discapacidad en el momento de entrar y el momento de finalizar el ensayo clínico.

Gráfico 9 Descenso de la media de la puntuación de la discapacidad.



Se muestra el descenso de las medias de la puntuación total de la discapacidad desde el momento de inicio del ensayo y el final, con sus diferentes puntos de corte (t0=0 días, t1=15 días, t2=30 días, t3=60 días, t4=90 días).

Por tanto encontramos un descenso en las puntuaciones obtenidas tanto en los tics motores, como en los tics fónicos, en los tics totales, en la discapacidad y en la puntuación total de la YGTSS, entre el momento de entrar en el estudio (t0) y los 90 días de tratamiento (t4).

**Tabla 20 Eficacia del tratamiento. Puntuaciones de los diversos apartados de la YGTSS.**

	N	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Tics Motores (t0)	10	17,50	4,197	10	23
Tics Fónicos (t0)	10	9,10	6,757	0	19
Tics totales (t0)	10	26,70	7,379	15	35
Discapacidad (t0)	10	31,00	7,379	20	40
Total YGTSS (t0)	10	58,10	12,556	43	75
Tics Motores (t4)	10	8,20	6,197	0	21
Tics Fónicos (t4)	10	4,30	6,913	0	21
Tics totales (t4)	10	12,90	11,020	0	41
Discapacidad (t4)	10	5,70	6,865	0	20
Total YGTSS (t4)	10	18,60	16,480	0	61

Se muestran las puntuaciones obtenidas al inicio (t0) y al final (t4) del tratamiento, en los diferentes apartados que han sido evaluados.

### 5.4.2 Análisis de los resultados de eficacia obtenidos.

Comparamos la eficacia entre el momento de entrar (t0) y el de salir (t4) a los 90 días, del ensayo clínico (Tablas 21 y 22).

**Tabla 21 Análisis de la eficacia. Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon.**

		N	Rango promedio	Suma de rangos
(t4) Tics Motores – (t0) Tics Motores	Rangos negativos	9(a)	5,78	52,00
	Rangos positivos	1(b)	3,00	3,00
	Empates	0(c)		
	Total	10		
(t4) Tics Fónicos – (t0) Tics Fónicos	Rangos negativos	7(d)	4,86	34,00
	Rangos positivos	1(e)	2,00	2,00
	Empates	2(f)		
	Total	10		
(t4)	Rangos negativos	9(g)	5,83	52,50
	Rangos positivos	1(h)	2,50	2,50
	Empates	0(i)		
	Total	10		
(t4) Discapacidad – (t0) Discapacidad.	Rangos negativos	10(j)	5,50	55,00
	Rangos positivos	0(k)	,00	,00
	Empates	0(l)		
	Total	10		
(t4) Total YGTSS – (t0) Total YGTSS	Rangos negativos	10(m)	5,50	55,00
	Rangos positivos	0(n)	,00	,00
	Empates	0(o)		
	Total	10		

**Tabla 22 Eficacia del tratamiento. Significación estadística.**

	Evolución Tics motores	Evolución Tics fónicos	Evolución Tics totales	Evolución Discapacidad	Evolución Total YGTSS
Z	-2,502(a)	-2,254(a)	-2,550(a)	-2,825(a)	-2,805(a)
p	<b>0,012</b>	<b>0,024</b>	<b>0,011</b>	<b>0,005</b>	<b>0,005</b>

Se calculó la significación estadística del cambio de las medias entre el inicio y el final del tratamiento.

La mejoría es estadísticamente significativa en todos los apartados, encontrando la mayor significación estadística en el cambio de la puntuación para la discapacidad y en la puntuación total de la YGTSS.

### 5.4.3 Descripción del cambio de puntuación a lo largo de los diferentes tiempos de estudio.

Valoramos también la **evolución de las puntuaciones a lo largo del tiempo**, esto es comparando su **variación entre t0 (inicio), t1 (15 días), t2 (30 días), t3 (60 días) y t4 (90 días)**. Se comparan cada uno de las subcategorías de la YGTSS (Tablas 23 a 27).

Tabla 23 Eficacia del tratamiento. Evolución de los tics motores a lo largo del tiempo.

Tics Motores	N	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
t0	10	17,50	4,197	10	23
t1	10	10,40	5,211	0	17
t2	10	8,60	6,552	0	19
t3	10	9,10	5,896	0	17
t4	10	8,20	6,197	0	21

Tabla 24 Eficacia del tratamiento. Evolución de los tics fónicos a lo largo del tiempo.

Tics Fónicos	N	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
t0	10	9,10	6,757	0	19
t1	10	5,90	6,523	0	18
t2	10	5,40	7,501	0	21
t3	10	4,00	6,037	0	18
t4	10	4,30	6,913	0	21

Tabla 25 Eficacia del tratamiento. Evolución de los tics totales a lo largo del tiempo.

Tics Totales	N	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
t0	10	26,70	7,379	15	35
t1	10	16,30	9,878	4	35
t2	10	14,00	11,747	0	40
t3	10	13,30	10,001	0	35
t4	10	12,90	11,020	0	41

**Tabla 26 Eficacia del tratamiento. Evolución de la discapacidad a lo largo del tiempo.**

<b>Discapacidad</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>t0</b>	10	31,00	7,379	20	40
<b>t1</b>	10	13,40	6,398	4	23
<b>t2</b>	10	8,00	7,888	0	20
<b>t3</b>	10	10,00	10,541	0	30
<b>t4</b>	10	5,70	6,865	0	20

**Tabla 27 Eficacia del tratamiento. Evolución de la puntuación total de la YGTSS a lo largo del tiempo.**

<b>Total YGTSS</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>t0</b>	10	58,10	12,556	43	75
<b>t1</b>	10	31,30	17,346	4	58
<b>t2</b>	10	22,00	18,744	0	60
<b>t3</b>	10	23,30	17,827	0	55
<b>t4</b>	10	18,60	16,480	0	61

#### **5.4.4 Análisis del cambio de puntuación a lo largo de los diferentes tiempos de estudio.**

Valoramos la significación del cambio de puntuación a lo largo de los diferentes tiempos de estudio t0 (inicio), t1 (15 días), t2 (30 días), t3 (60 días) y t4 (90 días) (Tabla 28).

**Tabla 28 Eficacia del tratamiento. Prueba de Friedman.**

	<b>N</b>	<b>Chi-cuadrado</b>	<b>gl</b>	<b>P</b>
<b>Tics Motores</b>	10	<b>13,904</b>	4	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Tics Fónicos</b>	10	<b>10,676</b>	4	<b>=0,03</b>
<b>Tics Totales</b>	10	<b>15,449</b>	4	<b>=0,004</b>
<b>Discapacidad</b>	10	<b>29,901</b>	4	<b>&lt;0,001</b>
<b>Total YGTSS</b>	10	<b>26,355</b>	4	<b>&lt;0,001</b>

En resumen, el descenso en la puntuación de los distintos apartados de la YGTSS a lo largo de los diferentes cortes en el tiempo, es estadísticamente significativo en todos ellos.

### 5.4.5 Diferencias en la puntuación según la toma o no de tratamiento convencional además del tratamiento ensayado.

De los niños participantes en el estudio, seis estaban con tratamiento médico para el ST y se le mantuvo durante el ensayo clínico, junto con el tratamiento experimental.

Los otros cuatro no habían recibido tratamiento alguno y se les administró únicamente el tratamiento experimental. Se describen tanto las puntuaciones totales como las de los tics (Tabla 29).

**Tabla 29 Eficacia del tratamiento. Diferencias según tuvieran o no tratamiento convencional asociado al tratamiento ensayado.**

<b>Puntuación Total YGTSS</b>						
<b>Tratamiento Ensayado</b>						
N = 4		<b>t0</b>	<b>t1</b>	<b>t2</b>	<b>t3</b>	<b>t4</b>
	Media	53	27	14	19	9
	Desviación Estándar	12	25	13	26	8
<b>Tratamiento Ensayado + Convencional</b>						
N = 6		<b>t0</b>	<b>t1</b>	<b>t2</b>	<b>t3</b>	<b>t4</b>
	Media	58	29	20	20	17
	Desviación Estándar	13	11	15	9	6

<b>Puntuación Tics</b>						
<b>Tratamiento Ensayado</b>						
N = 4		<b>t0</b>	<b>t1</b>	<b>t2</b>	<b>t3</b>	<b>t4</b>
	Media	28	14	11	16	10
	Desviación Estándar	9	8	8	6	4
<b>Tratamiento Ensayado + Convencional</b>						
N = 6		<b>t0</b>	<b>t1</b>	<b>t2</b>	<b>t3</b>	<b>t4</b>
	Media	28	14	11	12	10
	Desviación Estándar	9	8	8	6	4

En ambos grupos se produjo un descenso similar de las medias a lo largo de los diferentes tiempos del estudio (Gráficos 10 y 11).

Gráfico 10 Descenso de la puntuación de la YGTSS según tuviera o no tratamiento convencional.

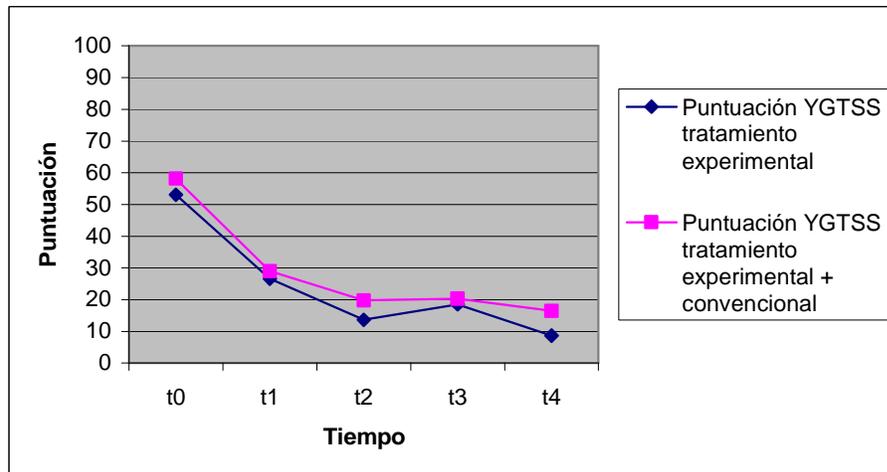
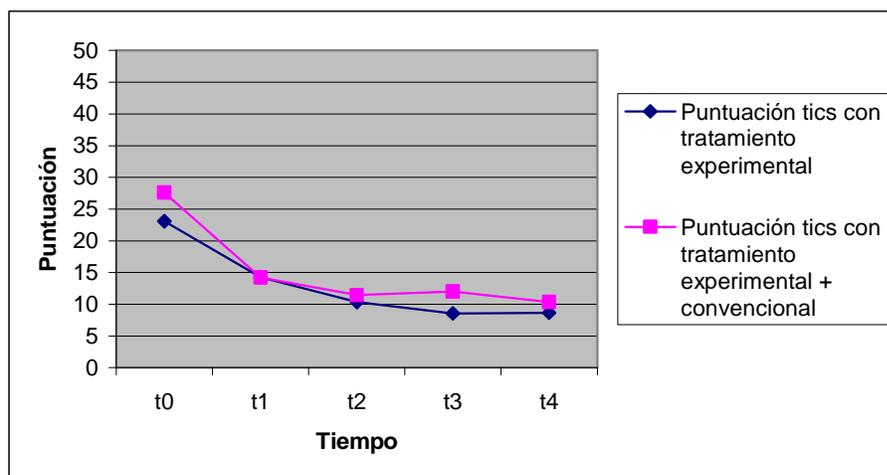


Gráfico 11 Descenso de la puntuación de los tics totales según tuviera o no tratamiento convencional.



#### **5.4.6 Análisis en la puntuación según la toma o no de tratamiento convencional además del tratamiento ensayado.**

Analizamos el cambio en la YGTSS según existiera o no tratamiento convencional junto al tratamiento experimental. Comparamos la diferencia tanto en el momento inicial (t0) como en el momento final (t4) en la puntuación total de la YGTSS.

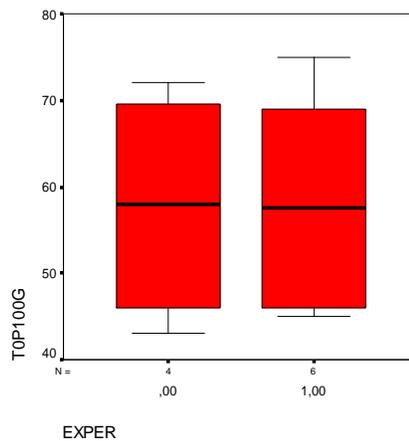
Usamos el test de la U de Mann-Whitney para datos independientes. Valoramos la diferencias de medias de la puntuación global de la YGTSS entre el inicio y el final (Tabla 30).

**Tabla 30 Significación estadística de la eficacia del tratamiento entre el inicio y el final del ensayo según tuvieran o no tratamiento convencional asociado al tratamiento ensayado.**

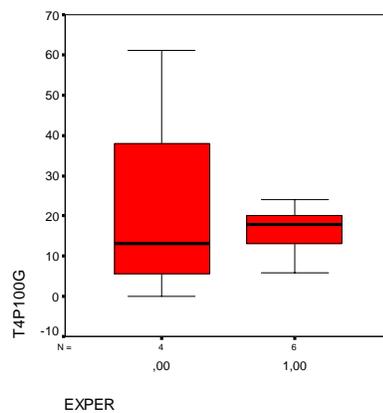
<b>Total YGTSS</b>	<b>t0</b>	<b>t4</b>
U de Mann-Whitney	11,000	9,000
W de Wilcoxon	21,000	19,000
Z	-,213	-,642
Sig. asintót. (bilateral)	0,831	0,521
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	0,914	0,610

Plasmamos en estos diagramas de cajas la evolución de la puntuación total de la YGTSS, en cada uno de los grupos, donde 0 es el grupo sin tratamiento convencional (n=4) y 1 es el grupo con tratamiento convencional + tratamiento experimental (n=6) (Gráficos 12 a 14).

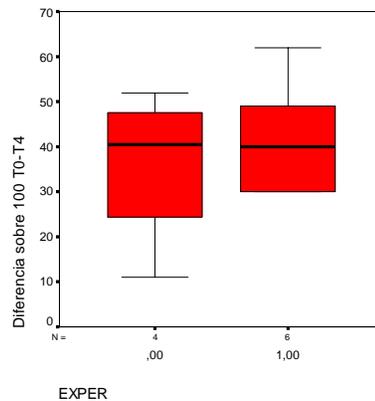
**Gráfico 12 Comparamos la puntuación al inicio del ensayo clínico entre las medias de los dos subgrupos.**



**Gráfico 13 Comparamos la puntuación al final del ensayo clínico entre las medias de los dos subgrupos.**



**Gráfico 14 Diferencia de puntuación entre el inicio y el final del tratamiento entre los dos subgrupos**



Los resultados nos muestran que los niños que se encontraban con tratamiento convencional, no estaban significativamente mejor que los que no tomaban tratamiento ninguno.

En ambos grupos la diferencia en la mejoría clínica no fue estadísticamente significativa tanto al principio y como al final del tratamiento. En los dos tiempos el comportamiento es similar.

Por tanto el tratamiento ensayado presenta el mismo resultado tanto si los niños están tomando o no otro tratamiento convencional para el cuadro.

## **5.5 SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO.**

No se registró ningún efecto secundario ni ningún acontecimiento adverso, durante la realización del ensayo clínico.

No se registró ninguna retirada del ensayo clínico debido a acontecimientos farmacológicos adversos ni a mala tolerancia del tratamiento ensayado.

No se observaron interacciones medicamentosas entre el tratamiento experimental y el tratamiento convencional simultáneo de los pacientes.

Las dosis administradas han resultado seguras y presentan una buena tolerancia clínica.

## **6. DISCUSION**

## **6. DISCUSION.**

### **6.1 Resumen de resultados.**

#### **Validación de la YGTSS.**

La **YGTSS** es un instrumento de medida de los tics aceptado internacionalmente, para valorar tanto pacientes con ST como con otros cuadros que producen tics.

Sin embargo su aplicación en nuestro medio presentaba la dificultad idiomática añadida, de la sutileza del lenguaje empleado para describir los tics y matizar sus diferentes características.

Por ello nos planteamos que la escala que debíamos aplicar en nuestro estudio debía estar traducida al español de forma profesional, presentarse a los clínicos que la iban a aplicar para que la valoraran subjetivamente y la matizaran y finalmente validarla en nuestro idioma y en nuestra población, siguiendo la misma metodología que la empleada para el original en inglés, antes de dar por válidos los resultados que se obtuvieran con ella.

Analizamos la concordancia y la consistencia interna de las puntuaciones emitidas por cada uno de los evaluadores clínicos y obtuvimos una alta significación estadística para todos sus apartados.

#### **Reproducibilidad:**

Valoramos en primer lugar la reproducibilidad de nuestra escala, esto es ver si cada observador emite la misma puntuación que los demás para cada entrevista.

Para ello se obtuvo un Coeficiente de Correlación Intraclase mayor de 0,9 en cada una de las comparaciones estudiadas (puntuación total de la escala, puntuación de los tics motores, fónicos y discapacidad), lo que suponía una significación estadística muy elevada ( $p < 0,001$ ) en todos los casos.

Esta correlación también se encontró en las puntuaciones otorgadas a las diferentes características de los tics (número, frecuencia, intensidad, complejidad e interferencia), y en la evolución de las puntuaciones a lo largo de los diferentes cortes temporales del estudio (t0, t1, t2, t3 y t4).

#### **Consistencia interna:**

A continuación se analizó la consistencia interna de la escala. Para ello se estudió mediante el **coeficiente de correlación de Spearman** cada uno de los ítems (o características) de los tics motores y de los tics fónicos (su número, frecuencia, intensidad, complejidad e interferencia), y se analizó la correlación de la puntuación obtenida por cada ítem con la puntuación total de los tics motores, puntuación total de los tics fónicos, discapacidad y puntuación global de la YGTSS. Es decir, se quería valorar la influencia de cada ítem en la puntuación global de la que formaba parte.

Se hizo este mismo análisis excluyendo de la puntuación total de tics motores o fónicos, el valor del ítem analizado en ese momento para la correlación. Con ello se pretendía valorar la consistencia de la puntuación de cada ítem con los otros ítems con los que compartía la puntuación global.

Se encontró una alta correlación con la puntuación total de tics motores y fónicos en ambos casos, pero no así con la discapacidad ni con la puntuación total de la YGTSS.

La interpretación de estos datos conduce a que si bien la puntuación de los tics está muy correlacionada entre sí, sin embargo, la puntuación de la discapacidad se comporta de manera independiente a la evolución de los tics, esto es, se trata de una valoración más subjetiva.

Dado el elevado peso que tiene la discapacidad (50 puntos sobre 100 posibles) en la YGTSS, esta débil correlación entre la discapacidad y los tics influye también a la puntuación global de la YGTSS en el mismo sentido.

Estos datos coinciden con la apreciación subjetiva de muchos clínicos que no utilizan la segunda parte de la escala (discapacidad) por considerarla subjetiva y con excesivo peso en el total, limitándose a usar la puntuación de los tics para evaluar a sus pacientes. De hecho en nuestra opinión podría prescindirse de esta segunda parte de la escala, mejorando el seguimiento clínico.

En tercer lugar se analizaron los **componentes principales con la rotación Varimax**, es decir, estudiamos como se agrupan las puntuaciones para ver si hay dos componentes que influyan en su comportamiento.

Los resultados son muy significativos mostrando que se agrupan en torno a dos componentes, que coinciden con las subescalas de tics motores y de tics fónicos; ambas en conjunto explican más del 82% de la variabilidad en la puntuación, por tanto son efectivamente, las características que se deben estudiar en la escala.

Por tanto las puntuaciones obtenidas con nuestra traducción de la YGTSS son consistentes con independencia del evaluador que las emita, de su entrenamiento en su uso y de la mayor o menor magnitud de la sintomatología del paciente; ya que al principio los investigadores están menos familiarizados con su uso que al final y la sintomatología era mayor al principio del estudio que al final. Sin embargo la consistencia interna se mantiene.

Podemos afirmar por ello que los resultados obtenidos en el estudio de eficacia con esta traducción de la YGTSS son válidos y reproducibles, y que por tanto son útiles para estudios posteriores.

### **Eficacia del tratamiento ensayado.**

En nuestro estudio hemos puesto de manifiesto que **el tratamiento ensayado es eficaz** para disminuir los tics motores, fónicos y la discapacidad de los niños diagnosticados de ST que se encontraban en una exacerbación de la enfermedad.

La puntuación total de la YGTSS pasó de una media de 58,10 (desviación estándar de 12,55) a una media de 18,60 (desviación estándar de 16,48).

La puntuación total de los tics pasó de una media de 26,70 (desviación estándar de 7,37) a 12,90 (desviación estándar 11,02).

La puntuación de los tics motores pasó de una media de 17,50 (desviación estándar de 4,19) a 8,2 (desviación estándar de 6,19).

La puntuación de los tics fónicos pasó de una media de 9,10 (desviación estándar de 6,7) a 4,3 (desviación estándar de 6,9).

La puntuación de la discapacidad pasó de una media de 31,00 (desviación estándar de 7,37) a 5,70 (desviación estándar de 6,86).

Todos estos descensos de puntuación fueron estadísticamente significativos al analizarse con la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon, con una  $p < 0,05$  para la mejoría de los tics y mayor aún en el caso de la discapacidad y de la puntuación total de la YGTSS ( $p = 0,005$ ).

Estos parámetros estadísticos obtenidos, medias y desviaciones típicas pueden servir de base para ser aplicados en estudios posteriores, por ejemplo ensayos clínicos con grupo control.

### **Seguridad del tratamiento ensayado.**

Durante el ensayo clínico **no se registró ningún acontecimiento adverso.**

Dicha posibilidad ya era considerada escasa en el planteamiento del estudio, dado las sustancias de las que se trababan y su amplia experiencia de uso. Los padres fueron advertidos de que comunicaran cualquier efecto que les llamara la atención vía telefónica en el momento de producirse, y además se les insistía en la entrevista por si no eran recordados.

A pesar de ello no se detectó ninguno. Por tanto el tratamiento es seguro.

## **6.2 Limitaciones metodológicas del estudio.**

En este estudio se realizó una intervención terapéutica para conocer la seguridad del tratamiento ensayado y su eficacia, valorando la variación de las medias antes y después de la administración del fármaco.

Se trata de un **estudio sin grupo control** pues al no existir estudios similares previos, se precisaba este estudio previo concebido como pilotaje para conocer los parámetros estadísticos que deberían emplearse en el diseño de futuros estudios.

Esta limitación nos impide cuantificar el efecto placebo posiblemente existente en el estudio y debería subsanarse en estudios posteriores, aplicando los datos obtenidos en este (disminución de medias y desviaciones típicas).

Además podría ocurrir que la remisión de los síntomas fuera sólo la evolución natural de una exacerbación. Sin embargo, ninguno de los niños había evolucionado de esta manera con anterioridad. Esta debilidad también podría despejarse con un grupo control.

La **baja prevalencia** del ST incrementa la dificultad para obtener muestras de tamaño elevado.

El ST está catalogado como una enfermedad rara y figura así en los catálogos correspondientes de las diversas autoridades sanitarias mundiales. En la Unión Europea, se considera como tal aquella enfermedad con una prevalencia inferior a 5 casos por cada 10.000 habitantes.

Como dificultad sobreañadida encontramos que el ST es un cuadro poco conocido por la población general, pero incluso por la profesión médica y la educativa, por lo que estos enfermos frecuentemente no se encuentran diagnosticados.

Por todo esto se planteó un tamaño muestral (N=10) que teóricamente representaba un 10% aproximadamente de los casos existentes en nuestra población, para valorar posteriormente la necesidad de ampliarlo en función de la significación estadística obtenida.

No obstante, con este tamaño muestral los datos obtenidos han resultado ser significativos y por lo tanto suficientes.

Otra dificultad añadida es la **heterogeneidad** del ST al ser un cuadro con una sintomatología variada y que fluctúa en el tiempo, tratándose de una patología con muy diversa penetrancia que hace que unos individuos estén mucho más afectados que otros, y con el acompañamiento de una patología comórbida que marca muchas veces la gravedad del cuadro.

Se planteó para disminuir este problema y dado que el tamaño muestral iba a ser bajo, formar un grupo de pacientes lo más homogéneo posible fundamentalmente en cuanto a la edad y manifestaciones clínicas, para buscar la mayor reproducibilidad posible.

Además se incluyeron en el ensayo niños que presentaran en ese momento una importante afectación clínica, para que la posible mejoría de la puntuación fuera lo más marcada posible.

### **6.3 Comparación con otros estudios.**

No existen estudios similares con la medicación ensayada por nosotros, en general los ensayos clínicos en niños son escasos, más aún en las enfermedades raras. Esta **escasez de estudios clínicos** de este tipo **en el ST** fue puesta de manifiesto recientemente (264).

En este artículo editorial el *British Medical Journal* destaca la ausencia de un tratamiento adecuado para el ST, así como los pocos ensayos clínicos existentes sobre el mismo, problema que se suma a la escasez de ensayos clínicos que existen en general en niños. Por todo ello anima a la realización de ensayos clínicos en niños con ST, encaminados a obtener un mejor tratamiento para estos pacientes.

Podemos comparar la **prevalencia** encontrada por nosotros en nuestra población con la que indica la literatura.

La existencia de tics es frecuente en la población escolar y posiblemente se trate del problema neurológico más frecuente en este grupo de edad (0,7-4,2%). La prevalencia del ST se calcula que oscila entre 5-30 casos por cada 10.000 niños (12). Se ha encontrado una prevalencia similar en todas las razas y estratos sociales (17;19).

Sin embargo se trata de un problema infradiagnosticado y por tanto infratratado, al menos en nuestra población, a pesar de tratarse a veces de cuadros abigarrados.

En el año 2004 según fuentes del Instituto Nacional de Estadísticas existían en la provincia de Málaga 125.583 niños de entre 7 y 14 años de edad. Por tanto, siguiendo a los autores anteriores, cabría encontrar en nuestra población entre 63 y 377 niños con ST (265).

El reclutamiento de casos que nosotros elaboramos para la realización del ensayo clínico incluía niños diagnosticados de ST en nuestra área sanitaria (Distrito Sanitario de la Costa del Sol) y niños afiliados a la Asociación Andaluza de Síndrome de Tourette en la provincia de Málaga.

La Asociación Andaluza de Síndrome de Tourette apenas cuenta con unos 100 miembros afiliados, de todas las edades, a pesar de actuar sobre un ámbito poblacional de casi 8 millones de personas y de realizar una activa tarea de concienciación social. Posiblemente se trate de las personas con la mayor afectación por el cuadro, sobre todo de patología comórbida, y sin duda son los grupos familiares más concienciados.

La revisión de los informes de alta de la consulta de neurología pediátrica del Hospital Costa del Sol, en los años 2003 y 2004, en las edades objeto de estudio, llevó a la sorpresa de encontrar varios niños con criterios de ST, pero menos de los esperados de acuerdo a la prevalencia esperada y que además no estaban diagnosticados como tales en ninguno de los casos. Habitualmente eran niños tratados por TDAH o por problemas escolares. No obstante esto es lógico al tratarse de una consulta de nivel especializado y por tanto, no tener carácter poblacional.

Al entrevistarnos con los padres de estos niños, encontramos que cumplían criterios claros de ST, que generalmente estaban sin tratamiento para los tics y solían presentar importantes problemas sociales y educativos.

El criterio diagnóstico más difícil de encontrar son los tics fónicos. La no necesidad para el diagnóstico de su presencia en el momento actual, así como la no interpretación de los padres como tics de estos sonidos, a veces alejados en el tiempo, hace que no comuniquen que el niño tuvo tics fónicos (36). Su hallazgo suele requerir un interrogatorio exhaustivo y a veces varias entrevistas con los padres. Esto ha llevado a que algunos expertos recomienden en algunos debates de reuniones científicas eliminar la presencia de tics fónicos como un criterio diagnóstico.

Cabría pensar que existan otros muchos niños con ST diagnosticados en atención primaria, en el ámbito de la medicina privada o en seguimiento por profesionales de la psicología o pedagogía.

En total detectamos 23 niños con diagnóstico contrastado de ST. De ellos 13 provenían del Distrito Sanitario de la Costa del Sol y 10 de la Asociación Andaluza de Síndrome de Tourette.

Esto supone que formaban parte de nuestro registro entre el **6,1- 36,51% de los casos esperados** en nuestra provincia. Dada la baja prevalencia del cuadro, su bajo diagnóstico y la inexistencia de estudios previos en los que apoyarnos para realizar el cálculo del tamaño muestral, se consideró que esta muestra es suficientemente significativa para realizar un estudio de eficacia y seguridad antes-después (en fase II), que además nos permitiera obtener los parámetros estadísticos necesarios para realizar el cálculo del tamaño muestral en futuros ensayos clínicos. Este estudio fue avalado por el Comité Autonómico de Ensayos Clínicos.

La **elección de los fármacos** para ensayar su eficacia se basa en los datos encontrados acerca del uso de complejos multivitamínicos en niños con ST, generalmente comunicados por los padres a través de internet y otros medios de comunicación.

Los datos obtenidos en algún caso tratado por nosotros con estos compuestos y algunas revisiones al respecto, nos orientó al uso del Mg y la vitamina B6 para el tratamiento del ST.

La amplia experiencia de uso de los fármacos, su gran margen terapéutico y su autorización para uso en niños, nos hizo considerar seguro el tratamiento que queríamos aplicar.

Además se han realizado estudios similares con estos mismos fármacos, en otros cuadros como el autismo que presentan una cierta relación con el ST (257;266;267).

El instrumento de medición generalmente admitido para la objetivación de los tics, tanto en el ST como en otros cuadros es la **YGTSS**.

Esta escala se diseñó para la evaluación de tics motores y fónicos en pacientes con ST. Fue validada en el año 1989 frente a escalas anteriores como la *Shapiro Tourette Síndrome Severity Scale* y la *Tourette síndrome global scale*, y es el estándar para la evaluación de este tipo de problemas neurológicos (258).

La validación de nuestra traducción de la YGTSS en español y en nuestra población, se ha realizado siguiendo el modelo de esta validación inicial de la escala.

Nuestros resultados mostraron que la escala tiene un grado de concordancia alto y que es válida para cuantificar los tics en niños de nuestra población.

Esta concordancia se da tanto en la valoración de los tics motores como fónicos. También es válida para estudiar la discapacidad o afectación psico-social que presentan los niños a consecuencia de los tics, aunque en este punto nuestro trabajo arroja algunas dudas por existir una menor correlación entre la variabilidad de la puntuación de los tics, y la de la discapacidad.

Sin embargo, consideramos corto el periodo de evaluación de una semana que se aplica en general en la escala, para valorar la evolución de la discapacidad de los niños, debiéndose quizás si se realiza hacerlo de forma continua o por periodos de tiempo superiores. No obstante al no haberse evaluado en este estudio, tampoco podemos concluir cual sería el seguimiento más adecuado para este parámetro.

Con respecto a la **seguridad del tratamiento** no se registró durante el ensayo clínico ningún acontecimiento adverso. El tratamiento a las dosis empleadas es seguro y bien tolerado. Por tanto ningún niño tuvo que abandonar el tratamiento por complicaciones derivadas del mismo.

Antes del inicio del ensayo clínico se informaba a los padres tanto por escrito, a través del consentimiento informado, como verbalmente de la posibilidad improbable de que aparecieran efectos secundarios, y se les advertía que estuvieran atentos a su aparición y que lo comunicaran telefónicamente en el momento de ocurrir, y de que se les interrogaría explícitamente por esta circunstancia en las entrevistas.

La buena tolerancia clínica del tratamiento ensayado era esperable dado las sustancias y dosis de las que se trataban.

El Mg a dosis de 2 mEq/kg (con un máximo de 15 mEq) de peso, es una dosis que se encuentra en el límite superior del rango terapéutico para suplementación de déficits, pero se puede usar a dosis mayores y por vía intravenosa.

El límite superior marcado de 15 mEq siguiendo las indicaciones de la empresa farmacéutica, parece excesivamente rígido ya que algunos de los niños presentaban un peso similar al de un adulto, y quizás en estudios posteriores se debería suprimir dicho límite, administrándose la dosis correspondiente por kilogramo de peso sin mayor limitación.

Se administran dosis muchos mayores por vía intravenosa para el tratamiento de la eclampsia y de arritmias como la *torsade de pointes*.

La biodisponibilidad del pidolato magnésico empleado es sólo del 35%.

Además en ausencia de insuficiencia renal los excesos de Mg son eliminados por vía renal con una gran precisión y eficacia, siendo muy difícil su acúmulo.

Su administración fraccionada en dos dosis diarias buscaba disminuir el efecto laxante del Mg para mejorar su tolerancia y evitar abandonos del mismo por este motivo. Tampoco se comunicaron problemas de tolerancia del medicamento en este sentido.

El cetoglutarato de piridoxina es una provitamina hidrosoluble que en el hígado se transforma en su forma activa. Su hidrosolubilidad hace que apenas exista acúmulo de la sustancia y que sea fácil su eliminación renal, de tal forma que se han usado en diversas indicaciones dosis muy superiores a las usadas por nosotros en este estudio. Es un fármaco con el que se tiene una prolongada experiencia en niños y adultos en múltiples trastornos.

Dada la eficacia encontrada para el tratamiento y su ausencia de efectos secundarios, podría plantearse aumentar la dosis, ya que no ha conseguido suprimir totalmente la sintomatología y podríamos tener margen terapéutico para intentar mejorar nuestros resultados.

El tratamiento ensayado es eficaz disminuyendo la sintomatología de los niños de forma significativa. La seguridad encontrada por nosotros contrasta con la de los **tratamientos convencionales**.

No existen otros ensayos clínicos publicados con los que podamos comparar nuestros resultados con estas sustancias.

El amplio arsenal terapéutico empleado en el ST y su continua ampliación ponen de manifiesto el parcial e irregular beneficio del mismo.

En los años sesenta del siglo XX se descubrió que la sintomatología del ST mejoraba con el empleo de haloperidol (5-7).

Posteriormente se han ido incorporando a la literatura múltiples fármacos que mejoran los tics del ST, fundamentalmente neurolépticos, pero también antiepilépticos, benzodiazepinas y otros fármacos (3;12).

Hoy en día la FDA autoriza para esta indicación únicamente al haloperidol y al pimozide (56).

En Europa se utiliza habitualmente un arsenal terapéutico más amplio que incluye los modernos neurolépticos atípicos

(risperidona, ziprasidona), benzodiacepinas (clonazepam) y antiepilépticos (levotiracetam) (85).

Estos niños suelen precisar tratamiento para el TDAH (derivados anfetamínicos) (95) y para el TOC (antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina) (138) así como psicoterapia (cognitivo-conductual) (142).

El haloperidol es un fármaco potente y efectivo, pero que produce tolerancia en poco tiempo, con importantes efectos secundarios que limitan la vida personal y escolar del niño (sedación, disforia), y con la temida posibilidad de desarrollar una discinesia tardía tras un tratamiento prolongado (123;124). Frecuentemente se producen abandonos del tratamiento por sus efectos secundarios (268).

El pimozide hoy se considera más efectivo que el haloperidol a largo plazo y con menos efectos secundarios como los descritos anteriormente, pero tiene efectos sobre la conducción cardiaca que pueden llegar a ser graves (120), sobre todo en determinadas interacciones medicamentosas, como con los antibióticos macrólidos (de amplio uso entre los niños) (151).

Pero tampoco los modernos neurolépticos atípicos carecen de graves efectos secundarios, así recientemente falleció un niño en un ensayo clínico en el que estaba recibiendo ziprasidona a consecuencia de una arritmia cardiaca, este fármaco puede inducir a alteraciones del ritmo cardiaco al modificar el PR y el QT (152).

Todos estos fármacos producen una importante sedación, disforia y aumento de peso a veces provocando la suspensión del tratamiento (268).

Consideramos en cualquier caso mucho más seguro nuestro tratamiento a corto plazo y teóricamente también a largo plazo.

Son muchos los pacientes y familiares de estos, descontentos con el tratamiento actual por temer los efectos secundarios o por no apreciar mejoría con ellos o ésta ser transitoria.

Ya en el artículo original de Gilles de la Tourette (2) indica que estos pacientes que describe, únicamente mejoran en algunos casos con *suplementos nutricionales* y con *insolaciones*, si bien no menciona cuales son estos supuestos suplementos pero parece apuntar a la existencia de algún déficit nutricional de los pacientes, frecuente por otra parte en la época de la que estamos hablando.

Están siendo frecuentes las comunicaciones o noticias de padres que manifiestan mejoría de sus hijos tras la toma de compuestos multivitamínicos de forma empírica.

Pero ¿realmente podría estar una disminución de algún oligoelemento o vitamina en el origen del ST? Y de ser así, ¿cuál de estas sustancias podría estar implicada?

No existen ensayos clínicos que hayan intentado comprobar la posible veracidad de estos hechos.

#### **6.4 Valoración de la eficacia del tratamiento ensayado.**

En nuestro caso, al tratarse de un ensayo en fase II de la administración del tratamiento ensayado, no podemos valorar el efecto placebo y se deben hacer estudios posteriores para poder demostrar realmente la eficacia.

Aún teniendo en cuenta esta limitación metodológica, la disminución de la sintomatología resultó estadísticamente muy significativa desde el primer control a los 15 días de tratamiento y continuó siéndolo en todos los controles posteriores, a los 30, 60 y 90 días.

Esta mejoría se manifestó tanto en los tics motores, como en los fónicos como en la discapacidad que provoca el cuadro en los niños.

El hecho de mejorar la discapacidad o afectación psico-social del niño cuando se encuentra mejor de sus tics es lógico, mejora su vida social y escolar, recuperan su autoestima y están contentos.

En general el ST se caracteriza por el pobre control que el individuo puede ejercer sobre determinados impulsos; realización de movimientos, emisión de sonidos, respuestas excesivas ante determinados estímulos, poca capacidad de frustración, conductas autodestructivas... todo ello forma parte de una sutil pero compleja dificultad del individuo para dominar las situaciones.

En efecto el ST se define como un trastorno con múltiples tics motores pero que presenta, al menos en algún momento tics fónicos. La naturaleza de estos tics es muy compleja y plantea interesantes interrogantes sobre el funcionamiento cerebral no ya tanto por la existencia de tics fónicos simples, sino de otros trastornos complejos y espectaculares como la coprolalia, paralalia o ecolalia.

Estos tics fónicos, como también los motores se encuentran en un ámbito neurológico muy próximo a las obsesiones y compulsiones, que se asocian también al cuadro frecuentemente. Su mejoría apunta a una cierta actuación del tratamiento ensayado sobre los mecanismos cerebrales involuntarios de control del movimiento y también de la palabra, que en el ST parecen actuar de forma aislada o libre del control de la corteza cerebral.

La mejoría seguía una curva similar en todos los puntos de la escala, comenzando ya a los 15 días y siendo mayor el descenso a los 30, posteriormente disminuía la pendiente de mejoría permaneciendo los niños oligosintomáticos a los 60 y 90 días.

La mejoría de los niños era notable al finalizar el estudio pero solo uno de ellos se encontraba asintomático (puntuación 0). Otros niños llegaron a estar asintomáticos a los 60 días pero reapareció una sintomatología leve a los 90 días.

#### **6.4.1 Efecto del Mg sobre el sistema nervioso central.**

El Mg juega un importante papel en el sistema nervioso central como cofactor de numerosas reacciones enzimáticas que intervienen en la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos, participa en la oxidación mitocondrial y se encuentra unido al ATP dentro de la célula (158;161).

También es cofactor de enzimas que participan en la hidrólisis y transferencia de grupos fosfato en procesos de obtención de energía celular (161;162).

Regula la relación Na/K y el transporte de Ca al participar en las bombas de transporte de estos iones en la membrana celular y mitocondrial (163;165).

Por todo ello, el Mg en el sistema nervioso central participa en la conducción nerviosa y es un antagonista del Ca y de los receptores NMDA y su déficit conlleva un aumento de la excitabilidad neuronal y neuromuscular (convulsiones, movimientos atetósicos y coreiformes, tetania latente, espasticidad) (192-195).

El triptófano es un aminoácido esencial para las funciones celulares. El 99% se utiliza para la síntesis de proteínas, el 1% restante se metaboliza fundamentalmente por la vía de las kinureninas en el hígado y el cerebro terminando en ácido kinurénico y quinolínico (216).

Una porción mínima se desvía hacia la síntesis de serotonina y melatonina. Pero algunos de los metabolitos intermedios de la vía de las kinureninas son potentes excitantes del sistema nervioso central como la kinurenina (L-kinurenina) (217).

La enzima kinureninasa regula su metabolización, la kinureninasa precisa como cofactores Mg y piridoxal fosfato y por tanto su déficit conllevaría acúmulo de L-kinurenina que resulta en un aumento de la excitabilidad neuronal (219).

El piridoxal fosfato precisa para su captación por los tejidos de la fosfatasa alcalina que se encuentra inhibida en la hipomagnesemia (233).

Este déficit de actuación del piridoxal fosfato conllevaría una mayor alteración de la enzima kinureninasa aumentando los niveles de la neuroexcitatoria L-kinurenina. El déficit de vitamina B6 además aumenta la eliminación renal de Mg. Conlleva situaciones de irritabilidad y déficit de atención que además se empeoran por el estímulo androgénico y por el estrés (234;239).

El glutamato es uno de los principales mediadores excitatorios del sistema nervioso central y su receptor postsináptico es el NMDA, al activarse permite el paso del Ca a nivel intracelular. El Mg taponas los receptores NMDA impidiendo el paso de Ca por lo cual se comporta como antagonista de este. Por tanto su déficit también implicaría un aumento excitatorio neuronal. El aumento de activación de los receptores NMDA se ve incrementado aún más por la subida de niveles de L-kinureninas (242).

En el déficit de Mg hay un aumento de sustancia P (213). Muchas neuronas procedentes de la sustancia estriada y que terminan en el núcleo caudado lo hacen en la proximidad de células productoras de sustancia P (251). La inyección de sustancia P a animales de laboratorio produce movimientos masticatorios no dirigidos (216).

Todos estos datos parecen poner en relación los bajos niveles de Mg y el déficit de actividad de la Vitamina B6 con sintomatología excitatoria del sistema nervioso central.

#### **6.4.2 Efecto del Mg sobre el sistema nervioso periférico.**

Es posible también que el efecto del Mg disminuyendo los tics no se debiera a un efecto sobre el sistema nervioso central sino directo sobre la contractilidad muscular.

El Mg es el antagonista natural del calcio, bloqueando sus canales y pueden tener importantes interacciones con los bloqueantes neuromusculares (269).

Posiblemente el mecanismo de acción del Mg es similar al de los antagonistas del calcio, inhibiendo la entrada de calcio extracelular a través de las membranas celulares. Además estimula la ATPasa dependiente de calcio, que actúa aumentando la captación de calcio por el retículo sarcoplásmico. Por estos mecanismos potencia el efecto del nifedipino (170).

El Mg inhibe la liberación de acetil colina en la placa motora, compite con el calcio en el miocito y disminuye la excitabilidad de la fibra muscular, es por tanto un relajante muscular y como tal interacciona con otros relajantes musculares (270).

Está muy bien documentado que los antagonistas del calcio potencian el bloqueo neuromuscular producido por los relajantes musculares tanto despolarizantes como no despolarizantes, posiblemente por una disminución de la descarga del neurotransmisor desde la terminación nerviosa (271).

El Mg tiene un efecto antiarrítmico. En el síndrome de QT largo congénito o *torsade de pointes* se utiliza como tratamiento agudo el Mg.

Los canales del calcio participan en la activación eléctrica de los miocitos y los antagonistas del calcio se utilizan frecuentemente como antiarrítmicos. Los latidos que surgen a partir de postdespolarizaciones tempranas pueden inhibirse con Mg, sin normalizar el QT y su mecanismo de acción no se conoce bien, pero este efecto sugiere una estabilización de la membrana celular por antagonismo con los canales de calcio (174;175).

El sulfato de Mg se utiliza a menudo durante el embarazo para controlar las convulsiones de la eclampsia y se han sugerido para este efecto tanto un mecanismo de acción central como a nivel neuromuscular (179).

También se ha utilizado como inhibidor muy eficaz de la actividad uterina (180).

La relajación de la fibra muscular lisa producida por el Mg también se puede encontrar en otros órganos como a nivel vascular, bronquial e intestinal (su uso más antiguo es el de laxante) (181).

#### **6.4.3 Otros efectos del Mg.**

Aunque no fue objeto de este estudio valorar el efecto del tratamiento sobre la patología comórbida, casi todos los padres expresaron su impresión de que los niños estaban más tranquilos y quietos.

La sedación que subjetivamente describen los familiares de los niños objetos de nuestro ensayo puede tener relación también con la inhibición que el Mg produce sobre la liberación de catecolaminas en la glándula suprarrenal (178).

No obstante un efecto periférico del Mg no nos parece que justifique bien la disminución de los tics fónicos.

Muchos tics motores se aproximan a rituales obsesivos (dar toquecitos sobre muebles, realizar secuencias constantes de tics) más que a movimientos convulsivos (aunque en su descripción, Gilles de la Tourette la denominara enfermedad de los tics convulsivantes).

Los pacientes describen los tics como consecuencia de una tensión interna que se acumula, que pueden controlar durante un tiempo, pero que finalmente les impulsa a realizar el movimiento o vocalizar el sonido.

Todo esto nos induce a pensar más bien en un mecanismo de actuación a nivel central y a una falta de control cortical sobre los circuitos del movimiento involuntarios generados a nivel subcortical.

Por tanto el Mg ejerce un efecto de:

- Disminución de la actividad excitatoria neuronal a nivel central mediante:

Inhibición de los receptores NMDA del glutamato.

Disminuyendo la sustancia P.

Favoreciendo el metabolismo de las kinureninas.

- Efecto periférico de estabilización de las membranas celulares:

Disminución de la excitabilidad de las membranas de los miocitos.

Disminución de la excitabilidad de la placa motora.

- Disminución de la actividad adrenérgica.

En conjunto produce una disminución generalizada de la excitabilidad celular y lleva a un estado de sedación.

#### **6.4.4 Efecto de la vitamina B6 sobre los tics.**

La vitamina B6 participa en la conversión del triptófano a 5-hidroxitriptamina, por tanto en situaciones de disminución de actividad cabría esperar un descenso de esta última como se encuentra en el ST y que se relaciona con el TOC.

Hay personas que por factores genéticos presentan una situación en la que sin existir un déficit de vitamina B6 tienen unos requerimientos elevados de esta, sufriendo trastornos por este déficit relativo, entre ellos un estado convulsivo del lactante que desaparece con la administración de piridoxina. Esta misma situación podría darse en el ST (272).

Por otra parte la vitamina B6 se ha considerado y se usa como neuroprotector en muy diversas circunstancias, entre ellas en las relacionadas con trastornos del movimiento como en el Parkinson y se emplea también en retrasos en la adquisición de la capacidad de deambulación, momento en el cual se están estableciendo los circuitos neuronales de control del movimiento para la marcha.

#### **6.4.5 Utilidad del tratamiento ensayado.**

En cualquier caso, de esta evolución deducimos que **estaríamos ante un tratamiento sintomático**, no etiológico, ya que la reposición de los posibles déficits no conllevó la desaparición del cuadro.

Uno de los niños estudiados no obtuvo ninguna mejoría con el tratamiento. La puntuación al final del estudio fue similar a la del inicio, y tras finalizar el ensayo suspendió el tratamiento y pasó a recibir tratamiento convencional.

Este niño presentaba una sintomatología muy florida e intensa tanto de tics motores como fónicos, así como una importante alteración psicológica. Se encontraba en *estatus* clínico, con un empeoramiento progresivo tras la reciente aparición de la sintomatología y no había recibido tratamiento previamente.

El ST es un cuadro de variada penetrancia y con manifestaciones clínicas muy dispares. Posiblemente este niño se encontraba en una fase inicial de gran exacerbación tras su aparición inicial que hiciera difícil su control

Pero también podían influir otros factores como una posible malabsorción o déficit de utilización de las sustancias administradas, que estuvieran en el origen del cuadro y también en el fracaso del tratamiento.

Esta situación no se reprodujo en ninguno de los otros casos.

No podemos predecir la evolución del cuadro después de los 90 días estudiados, y habría que realizar nuevos ensayos. No obstante a los niños incluidos en este ensayo se les continuará realizando un seguimiento clínico para evaluar la permanencia de la mejoría.

Mejoraron tanto los niños que tenían previamente (y mantuvieron por tanto durante el ensayo clínico) un tratamiento médico convencional para su enfermedad como los que no realizaban tratamiento alguno. En realidad la puntuación al inicio del ensayo t0 no difería de manera entre los dos grupos, es decir no estaban mejor los que tomaban tratamiento con neurolépticos u otros fármacos habituales.

En un caso durante el ensayo clínico, y encontrándose con una disminución significativa de la puntuación, el paciente sufrió un incidente traumático psicológicamente (una fractura de antebrazo) que le produjo un alto nivel de estrés y un empeoramiento de su sintomatología pero sin llegar a la puntuación inicial previa al ensayo (t0); sin embargo en el siguiente control al mes, había recuperado la mejoría y vuelto a una situación oligosintomática. Por tanto nos reafirma en nuestra hipótesis de que el tratamiento ensayado **disminuyó la intensidad y la duración de la exacerbación.**

La mayoría de los niños antes de iniciar el tratamiento ensayado se encontraban en una situación clínica de importante afectación desde hacía años, no habiendo mejorado con tratamiento convencionales, o siendo esta mejoría “sutil” según los padres.

**Todos los padres al finalizar el ensayo clínico consideraron como apreciación subjetiva, que el tratamiento les había servido** y que deseaban continuar con él.

Esta valoración subjetiva de los padres acerca del tratamiento ensayado se extendía en todos ellos a opinar que los niños se encontraban más “tranquilos” desde el punto de vista psicológico pero también a nivel motor, permanecían más tiempo quietos y concentrados. El cetoglutarato de piridoxina cuenta entre sus indicaciones con una mejoría en la capacidad de concentración y aprendizaje.

Pero también refirieron los padres de niños con obsesiones, que creían que durante el ensayo habían estado más libres de ellas, y algún caso de forma muy significativa, incluso decidiendo en uno de los casos abandonar el tratamiento psicológico que mantenían desde hacía tiempo, sin resultados apreciables en su opinión.

Estas opiniones de los padres, que no han sido objetivadas por nosotros, podían apuntar a una **mejoría de la patología comórbida (TDAH, TOC)**. Debería confirmarse en cualquier caso con estudios posteriores.

### **6.5 Importancia del ensayo.**

La importancia de nuestro ensayo clínico radica en ser el primero que evalúa la eficacia de este tratamiento, dando un soporte científico a lo que venían siendo apreciaciones subjetivas de padres, cuidadores y observadores más o menos cualificados.

Los ensayos clínicos en ST son escasos como lo son en general todos los ensayos clínicos en niños, posiblemente debido a las dificultades de baja prevalencia, y condicionantes ético-legales que implican los estudios en sujetos menores de edad, en los que es preciso un cuidado mayor aún de lo habitual en todo ensayo clínico.

Este hecho hacía difícil calcular cual sería el tamaño muestral adecuado y el planteamiento que sería preciso realizar en cualquier estudio de este tipo.

Gracias a nuestro trabajo además hemos podido conocer los datos estadísticos de medias y desviaciones típicas que permitan el planteamiento correcto de posteriores estudios aleatorios controlados (ensayos clínicos).

Por otra parte hemos sentado la seguridad del tratamiento a las dosis utilizadas.

Todo ello pensamos que permite abrir una nueva línea de investigación en la búsqueda de un tratamiento nuevo, al menos complementario a los ya existentes, y con un buen perfil de seguridad para el tratamiento del ST.

### **6.6 Planteamiento de nuevos ensayos clínicos.**

En función de los resultados obtenidos por nosotros consideramos que merece la pena y es necesario realizar nuevos estudios que profundicen en esta línea de investigación. En concreto propondríamos:

- La realización en ensayos con grupo control para valorar el posible efecto placebo de nuestro estudio. Dichos ensayos presentan dificultades para su desarrollo por ser una patología rara y por tratarse de ensayos clínicos en niños.

- Habría que buscar la dosis más adecuada. Las dosis empleadas por nosotros son seguras y parecen ser eficaces, pero los pacientes continúan con cierta sintomatología; es posible que dosis mayores pudieran hacer remitir el cuadro sin producir efectos secundarios. Pensamos que con los dos fármacos ensayados existe margen terapéutico dado su amplio nivel de seguridad farmacológica.

- Deberían hacerse un seguimiento a más largo plazo. Los niños implicados en este ensayo clínico, continuarán en tratamiento y seguirán siendo evaluados. Es posible que el efecto aumente con un tiempo mayor pero también podríamos encontrar un fenómeno de tolerancia.

- Podría objetivarse la evolución de la patología comórbida durante el tratamiento, buscando una mejoría tanto en el TDAH como en el TOC. Pensamos que existe base bioquímica para al menos explorar esta posibilidad.

- Se podrían realizar estudios de imagen (Tomografía Emisión Positrones – PET) para valorar cambios en el funcionamiento a nivel de los núcleos de la base y del córtex prefrontal antes y después del tratamiento y ver si se correlaciona con la clínica.

- Finalmente consideramos que merece la pena realizar otros ensayos con diferentes moléculas implicadas como cofactores en las vías metabólicas implicadas en este cuadro, como por ejemplo la vitamina E, ya que existen estudios en marcha en otras patologías del movimiento como la enfermedad de Parkinson.

## **7. CONCLUSIONES**

## **7. CONCLUSIONES.**

**1.- La traducción al español de la *Yale Global Tics Severity Scale* (YGTSS) realizada por nosotros es reproducible y consistente en nuestra población.**

**Esto se refiere tanto a la puntuación global de la YGTSS como a sus diferentes apartados:**

**Número, frecuencia, intensidad, complejidad e interferencia de los tics motores y fónicos, puntuación total de los tics motores y puntuación total de los tics fónicos.**

**La puntuación de la discapacidad tiene una baja correlación con la puntuación de los tics y podría tener por ello un componente mayor de subjetividad, por lo que podría recomendarse su no utilización.**

**La reproducibilidad y consistencia de la YGTSS se mantiene a lo largo del tiempo de estudio, siendo independiente de los investigadores y de la severidad del cuadro.**

**2.- El tratamiento ensayado es seguro a las dosis empleadas, no habiéndose presentado efectos secundarios ni acontecimientos adversos.**

**3.- El tratamiento ensayado es eficaz para disminuir los tics motores, tics fónicos y la discapacidad que ocasionan en los niños diagnosticados de Síndrome de Tourette que se encuentran en una exacerbación de la enfermedad.**

**La mejoría de los tics hace referencia tanto al número de tics que presentan, como a su frecuencia de aparición, intensidad, complejidad e interferencia con las actividades de los niños.**

**4.- Los parámetros estadísticos obtenidos, medias y desviaciones típicas, pueden servir de base para ser aplicados en estudios posteriores.**

**5.- Es necesario plantear nuevos ensayos clínicos para mejorar el tratamiento del Síndrome de Tourette en niños.**

## **8. BIBLIOGRAFIA**

## **8. BIBLIOGRAFIA**

- (1) Itard JMG. Mémoire sur quelques fonctions involontaires des appareils de la locomotion de la préhension et de la voix. Arch Gen Med 6, 385-407. 1825.
- (2) De la Tourette G. Étude sur une affection nerveuse caractérisée par de l'incoordination motrice accompagnée d'echolalie et de coprolalie. Arch Neurol 9, 158-200. 1885.
- (3) Calderon GR, Calderon Sepulveda RF. [Gilles de la tourette syndrome: clinical spectrum and management]. Rev Neurol 2003; 36(7):679-688.
- (4) De la Tourette G. La maladie des tics convulsifs. Sem Medicale 19, 153-156. 1899.
- (5) Stevens JR, Blachly PH. Successful treatment of the maladie des tics. Gilles de la Tourette's syndrome. Am J Dis Child 1966; 112(6):541-545.
- (6) Lucas AR. Gilles de la Tourette's disease in children: treatment with haloperidol. Am J Psychiatry 1967; 124(2):243-245.
- (7) Boris M. Gilles de la Tourette's syndrome: remission with haloperidol. JAMA 1968; 205(9):648-649.
- (8) Friel PB. Familial incidence of Gilles de la Tourette's disease, with observations on aetiology and treatment. Br J Psychiatry 1973; 122(571):655-658.
- (9) Sanders DG. Familial occurrence of Gilles de la Tourette syndrome. Report of the syndrome occurring in a father and son. Arch Gen Psychiatry 1973; 28(3):326-328.
- (10) Frost N, Feighner J, Schuckit MA. A family study of Gilles de la Tourette syndrome. Dis Nerv Syst 1976; 37(9):537-538.
- (11) Leckman JF, Cohen DJ, Goetz CG, Jankovic J. Tourette syndrome: pieces of the puzzle. Adv Neurol 2001; 85:369-390.
- (12) Jankovic J. Tourette's syndrome. N Engl J Med 2001; 345(16):1184-1192.

- (13) Mason A, Banerjee S, Eapen V, Zeitlin H, Robertson MM. The prevalence of Tourette syndrome in a mainstream school population. *Dev Med Child Neurol* 1998; 40(5):292-296.
- (14) Stern JS, Burza S, Robertson MM. Gilles de la Tourette's syndrome and its impact in the UK. *Postgrad Med J* 2005; 81(951):12-19.
- (15) Kurlan R. Tourette's syndrome in a special education population: a pilot study involving a single school district. 44, 699-702. 1994.
- (16) Guillén-Enriquez J, Duran-Pla E, Pastor-García M, Rodríguez-Romero E. Aproximación a la situación de las enfermedades raras en Andalucía. 2004.
- (17) Shapiro AK. Gilles de la Tourette Syndrome. In: Shapiro ES, Young JG, Feinberg TE, editors. 1998: 61-193.
- (18) Jin R, Zheng RY, Huang WW, Xu HQ, Shao P, Chen H et al. [Study on the prevalence of Tourette syndrome in children and juveniles aged 7-16 years in Wenzhou area]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2004; 25(2):131-133.
- (19) Freeman RD, Fast DK, Burd L, Kerbeshian J, Robertson MM, Sandor P. An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3,500 individuals in 22 countries. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42(7):436-447.
- (20) Pauls DL. The genetics of Tourette syndrome. *Curr Psychiatry Rep* 2001; 3(2):152-157.
- (21) <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>. OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man. 2001.
- (22) A complete genome screen in sib pairs affected by Gilles de la Tourette syndrome. The Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics. *Am J Hum Genet* 1999; 65(5):1428-1436.
- (23) Hanna PA, Janjua FN, Contant CF, Jankovic J. Bilineal transmission in Tourette syndrome. *Neurology* 1999; 53(4):813-818.
- (24) Comings DE. DSM-IV criteria for Tourette's. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34(4):401-402.
- (25) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSM-IV. American Psychiatric Association 4 ed. 1994.

- (26) Gilbert DL, Bansal AS, Sethuraman G, Sallee FR, Zhang J, Lipps T et al. Association of cortical disinhibition with tic, ADHD, and OCD severity in Tourette syndrome. *Mov Disord* 2004; 19(4):416-425.
- (27) Brand N, Geenen R, Oudenhoven M, Lindenborn B, van der RA, Cohen-Kettenis P et al. Brief report: cognitive functioning in children with Tourette's syndrome with and without comorbid ADHD. *J Pediatr Psychol* 2002; 27(2):203-208.
- (28) Mercadante MT, Rosario-Campos MC, Quarantini LC, Sato FP. [The neurobiological bases of obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome]. *J Pediatr (Rio J)* 2004; 80(2 Suppl):S35-S44.
- (29) Sukhodolsky DG, Scahill L, Zhang H, Peterson BS, King RA, Lombroso PJ et al. Disruptive behavior in children with Tourette's syndrome: association with ADHD comorbidity, tic severity, and functional impairment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42(1):98-105.
- (30) Scahill L, Van Wattum P. Asthma, allergies and TS. *Tourette Syndrome Association Inc Newsletter* 1996; 24(2):3-13.
- (31) Barabas G, Matthews WS, Ferrari M. Tourette's syndrome and migraine. *Arch Neurol* 1984; 41(8):871-872.
- (32) Voderholzer U, Muller N, Haag C, Riemann D, Straube A. Periodic limb movements during sleep are a frequent finding in patients with Gilles de la Tourette's syndrome. *J Neurol* 1997; 244(8):521-526.
- (33) Lesperance P, Djerroud N, Diaz AA, Rouleau GA, Chouinard S, Richer F. Restless legs in Tourette syndrome. *Mov Disord* 2004; 19(9):1084-1087.
- (34) Comings DE, Comings BG. A controlled study of Tourette syndrome. I. Attention-deficit disorder, learning disorders, and school problems. *Am J Hum Genet* 1987; 41(5):701-741.
- (35) Hagenah U. [Sleep disorders and child and adolescent psychiatric illnesses]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 2002; 30(3):185-198.
- (36) Duncan KL, Faust RA. Tourette syndrome manifest as chronic cough. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002; 65(1):65-68.

- (37) Porta M, Maggioni G, Ottaviani F, Schindler A. Treatment of phonic tics in patients with Tourette's syndrome using botulinum toxin type A. *Neurol Sci* 2004; 24(6):420-423.
- (38) Robertson MM, Channon S, Baker J, Flynn D. The psychopathology of Gilles de la Tourette's syndrome. A controlled study. *Br J Psychiatry* 1993; 162:114-117.
- (39) Kates WR, Frederikse M, Mostofsky SH, Folley BS, Cooper K, Mazur-Hopkins P et al. MRI parcellation of the frontal lobe in boys with attention deficit hyperactivity disorder or Tourette syndrome. *Psychiatry Res* 2002; 116(1-2):63-81.
- (40) Holzer JC, Goodman WK, McDougle CJ, Baer L, Boyarsky BK, Leckman JF et al. Obsessive-compulsive disorder with and without a chronic tic disorder. A comparison of symptoms in 70 patients. *Br J Psychiatry* 1994; 164(4):469-473.
- (41) Lombroso PJ, Scahill LD, Chappell PB, Pauls DL, Cohen DJ, Leckman JF. Tourette's syndrome: a multigenerational, neuropsychiatric disorder. *Adv Neurol* 1995; 65:305-318.
- (42) Kurlan R, Como PG, Miller B, Palumbo D, Deeley C, Andresen EM et al. The behavioral spectrum of tic disorders: a community-based study. *Neurology* 2002; 59(3):414-420.
- (43) Walkup JT, Scahill LD, Riddle MA. Disruptive behavior, hyperactivity, and learning disabilities in children with Tourette's syndrome. *Adv Neurol* 1995; 65:259-272.
- (44) Allen RP, Singer HS, Brown JE, Salam MM. Sleep disorders in Tourette syndrome: a primary or unrelated problem? *Pediatr Neurol* 1992; 8(4):275-280.
- (45) Brookshire BL, Butler IJ, Ewing-Cobbs L, Fletcher JM. Neuropsychological characteristics of children with Tourette syndrome: evidence for a nonverbal learning disability? *J Clin Exp Neuropsychol* 1994; 16(2):289-302.
- (46) Legg C, Penn C, Temlett J, Sonnenberg B. Language skills of adolescents with Tourette Syndrome. *Clin Linguist Phon* 2005; 19(1):15-33.
- (47) Definitions and classification of tic disorders. The Tourette Syndrome Classification Study Group. *Arch Neurol* 1993; 50(10):1013-1016.
- (48) Robertson MM. The Gilles de la Tourette syndrome: the current status. *Br J Psychiatry* 1989; 154:147-169.

- (49) Erenberg G, Cruse RP, Rothner AD. The natural history of Tourette syndrome: a follow-up study. *Ann Neurol* 1987; 22(3):383-385.
- (50) Bruun RD, Budman CL. The natural history of Tourette syndrome. *Adv Neurol* 1992; 58:1-6.
- (51) Leckman JF, Zhang H, Vitale A, Lahnin F, Lynch K, Bondi C et al. Course of tic severity in Tourette syndrome: the first two decades. *Pediatrics* 1998; 102(1 Pt 1):14-19.
- (52) Coffey BJ, Park KS. Behavioral and emotional aspects of Tourette syndrome. *Neurol Clin* 1997; 15(2):277-289.
- (53) Channon S, Crawford S, Vakili K, Robertson MM. Real-life-type problem solving in Tourette syndrome. *Cogn Behav Neurol* 2003; 16(1):3-15.
- (54) Silva RR, Munoz DM, Barickman J, Friedhoff AJ. Environmental factors and related fluctuation of symptoms in children and adolescents with Tourette's disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 1995; 36(2):305-312.
- (55) Peterson BS, Leckman JF, Scahill L, Naftolin F, Keefe D, Charest NJ et al. Steroid hormones and CNS sexual dimorphisms modulate symptom expression in Tourette's syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 1992; 17(6):553-563.
- (56) Sallee FR, Nesbitt L, Jackson C, Sine L, Sethuraman G. Relative efficacy of haloperidol and pimozide in children and adolescents with Tourette's disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154(8):1057-1062.
- (57) Hyde TM, Stacey ME, Coppola R, Handel SF, Rickler KC, Weinberger DR. Cerebral morphometric abnormalities in Tourette's syndrome: a quantitative MRI study of monozygotic twins. *Neurology* 1995; 45(6):1176-1182.
- (58) Curtis D, Brett P, Dearlove AM, McQuillin A, Kalsi G, Robertson MM et al. Genome scan of Tourette syndrome in a single large pedigree shows some support for linkage to regions of chromosomes 5, 10 and 13. *Psychiatr Genet* 2004; 14(2):83-87.
- (59) Merette C, Brassard A, Potvin A, Bouvier H, Rousseau F, Emond C et al. Significant linkage for Tourette syndrome in a large French Canadian family. *Am J Hum Genet* 2000; 67(4):1008-1013.

- (60) Grandy DK, Litt M, Allen L, Bunzow JR, Marchionni M, Makam H et al. The human dopamine D2 receptor gene is located on chromosome 11 at q22-q23 and identifies a TaqI RFLP. *Am J Hum Genet* 1989; 45(5):778-785.
- (61) Comings DE. Clinical and molecular genetics of ADHD and Tourette syndrome. Two related polygenic disorders. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 931:50-83.
- (62) Cuker A, State MW, King RA, Davis N, Ward DC. Candidate locus for Gilles de la Tourette syndrome/obsessive compulsive disorder/chronic tic disorder at 18q22. *Am J Med Genet* 2004; 130A(1):37-39.
- (63) Diaz-Anzaldúa A, Joobar R, Riviere JB, Dion Y, Lesperance P, Chouinard S et al. Association between 7q31 markers and Tourette syndrome. *Am J Med Genet* 2004; 127A(1):17-20.
- (64) Leckman JF. Tourette's syndrome. *Lancet* 2002; 360(9345):1577-1586.
- (65) Burd L, Severud R, Klug MG, Kerbeshian J. Prenatal and perinatal risk factors for Tourette disorder. *J Perinat Med* 1999; 27(4):295-302.
- (66) Leckman JF, Dolnansky ES, Hardin MT, Clubb M, Walkup JT, Stevenson J et al. Perinatal factors in the expression of Tourette's syndrome: an exploratory study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29(2):220-226.
- (67) Berthier ML, Kulisevsky J, Asenjo B, Aparicio J, Lara D. Comorbid Asperger and Tourette syndromes with localized mesencephalic, infrathalamic, thalamic, and striatal damage. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45(3):207-212.
- (68) Peterson BS, Zhang H, Anderson GM, Leckman JF. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial of an antiandrogen in the treatment of Tourette's syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18(4):324-331.
- (69) Chappell P, Riddle M, Anderson G, Scahill L, Hardin M, Walker D et al. Enhanced stress responsivity of Tourette syndrome patients undergoing lumbar puncture. *Biol Psychiatry* 1994; 36(1):35-43.
- (70) Leckman JF, Goodman WK, Anderson GM, Riddle MA, Chappell PB, McSwiggan-Hardin MT et al. Cerebrospinal fluid biogenic amines in obsessive compulsive disorder, Tourette's syndrome, and healthy controls. *Neuropsychopharmacology* 1995; 12(1):73-86.

- (71) Chappell P, Leckman J, Goodman W, Bissette G, Pauls D, Anderson G et al. Elevated cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor in Tourette's syndrome: comparison to obsessive compulsive disorder and normal controls. *Biol Psychiatry* 1996; 39(9):776-783.
- (72) Shulman ST. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococci (PANDAS). *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18(3):281-282.
- (73) Betancourt YM, Jimenez-Leon JC, Jimenez-Betancourt CS, Castillo VE. [Autoimmune neuropsychiatric disorders associated to infection by streptococcus in the paediatric age: PANDAS]. *Rev Neurol* 2003; 36 Suppl 1:S95-107.
- (74) Rosenberg KP. Tourette's syndrome and 'PANDAS'. *Neurology* 1998; 51(5):1516.
- (75) Dorrell S. Is Tourette's syndrome one of the PANDAS? *Mol Med Today* 1999; 5(1):6.
- (76) Church AJ, Dale RC, Lees AJ, Giovannoni G, Robertson MM. Tourette's syndrome: a cross sectional study to examine the PANDAS hypothesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(5):602-607.
- (77) Minzer K, Lee O, Hong JJ, Singer HS. Increased prefrontal D2 protein in Tourette syndrome: a postmortem analysis of frontal cortex and striatum. *J Neurol Sci* 2004; 219(1-2):55-61.
- (78) Wong DF, Singer HS, Brandt J, Shaya E, Chen C, Brown J et al. D2-like dopamine receptor density in Tourette syndrome measured by PET. *J Nucl Med* 1997; 38(8):1243-1247.
- (79) Baldessarini RJ, Tarazi FI. Brain dopamine receptors: a primer on their current status, basic and clinical. *Harv Rev Psychiatry* 1996; 3(6):301-325.
- (80) Seeman P. Brain dopamine receptors. *Pharmacol Rev* 1980; 32(3):229-313.
- (81) Ernst M, Zametkin AJ, Jons PH, Matochik JA, Pascualvaca D, Cohen RM. High presynaptic dopaminergic activity in children with Tourette's disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38(1):86-94.
- (82) Sandyk R. Dopaminergic supersensitivity factors in Tourette's syndrome: a hypothesis. *Int J Neurosci* 1989; 44(1-2):169-174.

- (83) Singer HS, Butler IJ, Tune LE, Seifert WE, Jr., Coyle JT. Dopaminergic dysfunction in Tourette syndrome. *Ann Neurol* 1982; 12(4):361-366.
- (84) Singer HS, Szymanski S, Giuliano J, Yokoi F, Dogan AS, Brasic JR et al. Elevated intrasynaptic dopamine release in Tourette's syndrome measured by PET. *Am J Psychiatry* 2002; 159(8):1329-1336.
- (85) Sandor P. Pharmacological management of tics in patients with TS. *J Psychosom Res* 2003; 55(1):41-48.
- (86) Wolf SS, Jones DW, Knable MB, Gorey JG, Lee KS, Hyde TM et al. Tourette syndrome: prediction of phenotypic variation in monozygotic twins by caudate nucleus D2 receptor binding. *Science* 1996; 273(5279):1225-1227.
- (87) Muller-Vahl KR, Berding G, Brucke T, Kolbe H, Meyer GJ, Hundeshagen H et al. Dopamine transporter binding in Gilles de la Tourette syndrome. *J Neurol* 2000; 247(7):514-520.
- (88) Johannsson B, Roos BE. 5-Hydroxyindoleacetic acid and homovanillic acid in cerebrospinal fluid of patients with neurological diseases. *Eur Neurol* 1974; 11(1):37-45.
- (89) Klawans HL, Nausieda PA, Goetz CC, Tanner CM, Weiner WJ. Tourette-like symptoms following chronic neuroleptic therapy. *Adv Neurol* 1982; 35:415-418.
- (90) Klawans HL, Falk DK, Nausieda PA, Weiner WJ. Gilles de la Tourette syndrome after long-term chlorpromazine therapy. *Neurology* 1978; 28(10):1064-1066.
- (91) Black KJ, Mink JW. Response to levodopa challenge in Tourette syndrome. *Mov Disord* 2000; 15(6):1194-1198.
- (92) Gilbert DL, Sethuraman G, Sine L, Peters S, Sallee FR. Tourette's syndrome improvement with pergolide in a randomized, double-blind, crossover trial. *Neurology* 2000; 54(6):1310-1315.
- (93) Castellanos FX, Giedd JN, Elia J, Marsh WL, Ritchie GF, Hamburger SD et al. Controlled stimulant treatment of ADHD and comorbid Tourette's syndrome: effects of stimulant and dose. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36(5):589-596.

- (94) Gadow KD, Nolan E, Sprafkin J, Sverd J. School observations of children with attention-deficit hyperactivity disorder and comorbid tic disorder: effects of methylphenidate treatment. *J Dev Behav Pediatr* 1995; 16(3):167-176.
- (95) Gadow KD, Nolan EE, Sverd J. Methylphenidate in hyperactive boys with comorbid tic disorder: II. Short-term behavioral effects in school settings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31(3):462-471.
- (96) Crosley CJ. Decreased serotonergic activity in Tourette syndrome. *Ann Neurol* 1979; 5(6):596-597.
- (97) McGrath MJ, Campbell KM, Parks CR, Burton FH. Glutamatergic drugs exacerbate symptomatic behavior in a transgenic model of comorbid Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Brain Res* 2000; 877(1):23-30.
- (98) Singer HS, Dickson J, Martinie D, Levine M. Second messenger systems in Tourette's syndrome. *J Neurol Sci* 1995; 128(1):78-83.
- (99) Swerdlow NR, Young AB. Neuropathology in Tourette syndrome: an update. *Adv Neurol* 2001; 85:151-161.
- (100) Silvestri R, Raffaele M, De Domenico P, Tisano A, Lagana A, Di Perri R. Serotonergic agents in the treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. *Acta Neurol (Napoli)* 1994; 16(1-2):58-63.
- (101) Hallett M. Neurophysiology of tics. *Adv Neurol* 2001; 85:237-244.
- (102) Segawa M. Neurophysiology of Tourette's syndrome: pathophysiological considerations. *Brain Dev* 2003; 25 Suppl 1:S62-S69.
- (103) Moeller AA, Krieg JC. Sleep EEG in Gilles de la Tourette's syndrome. *J Neurol* 1992; 239(2):113.
- (104) Brooks VB. *The neural basis of motor control*. New York: Oxford University Press, 1986.
- (105) Haber SN, Kowall NW, Vonsattel JP, Bird ED, Richardson EP, Jr. Gilles de la Tourette's syndrome. A postmortem neuropathological and immunohistochemical study. *J Neurol Sci* 1986; 75(2):225-241.

- (106) Singer HS, Hahn IH, Krowiak E, Nelson E, Moran T. Tourette's syndrome: a neurochemical analysis of postmortem cortical brain tissue. *Ann Neurol* 1990; 27(4):443-446.
- (107) Gates L, Clarke JR, Stokes A, Somorjai R, Jarmasz M, Vandorpe R et al. Neuroanatomy of coprolalia in Tourette syndrome using functional magnetic resonance imaging. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28(2):397-400.
- (108) Peterson BS, Skudlarski P, Anderson AW, Zhang H, Gatenby JC, Lacadie CM et al. A functional magnetic resonance imaging study of tic suppression in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55(4):326-333.
- (109) Fredericksen KA, Cutting LE, Kates WR, Mostofsky SH, Singer HS, Cooper KL et al. Disproportionate increases of white matter in right frontal lobe in Tourette syndrome. *Neurology* 2002; 58(1):85-89.
- (110) Chae JH, Nahas Z, Wassermann E, Li X, Sethuraman G, Gilbert D et al. A pilot safety study of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in Tourette's syndrome. *Cogn Behav Neurol* 2004; 17(2):109-117.
- (111) Plessen KJ, Wentzel-Larsen T, Hugdahl K, Feineigle P, Klein J, Staib LH et al. Altered interhemispheric connectivity in individuals with Tourette's disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161(11):2028-2037.
- (112) Peterson BS. Neuroimaging studies of Tourette syndrome: a decade of progress. *Adv Neurol* 2001; 85:179-196.
- (113) Peterson B, Riddle MA, Cohen DJ, Katz LD, Smith JC, Hardin MT et al. Reduced basal ganglia volumes in Tourette's syndrome using three-dimensional reconstruction techniques from magnetic resonance images. *Neurology* 1993; 43(5):941-949.
- (114) Singer HS, Reiss AL, Brown JE, Aylward EH, Shih B, Chee E et al. Volumetric MRI changes in basal ganglia of children with Tourette's syndrome. *Neurology* 1993; 43(5):950-956.
- (115) Moriarty J, Varma AR, Stevens J, Fish M, Trimble MR, Robertson MM. A volumetric MRI study of Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurology* 1997; 49(2):410-415.
- (116) Singer HS, Hahn IH, Moran TH. Abnormal dopamine uptake sites in postmortem striatum from patients with Tourette's syndrome. *Ann Neurol* 1991; 30(4):558-562.

- (117) Burd L, Kerbeshian J. Educational management of children with Tourette syndrome. *Adv Neurol* 1992; 58:311-317.
- (118) Piacentini J, Chang S. Behavioral treatments for Tourette syndrome and tic disorders: state of the art. *Adv Neurol* 2001; 85:319-331.
- (119) Robertson MM, Stern JS. Gilles de la Tourette syndrome: symptomatic treatment based on evidence. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2000; 9 Suppl 1:160-175.
- (120) Drolet B, Rousseau G, Daleau P, Cardinal R, Simard C, Turgeon J. Pimozide (Orap) prolongs cardiac repolarization by blocking the rapid component of the delayed rectifier potassium current in native cardiac myocytes. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001; 6(3):255-260.
- (121) Bruun RD, Budman CL. Risperidone as a treatment for Tourette's syndrome. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(1):29-31.
- (122) Sallee FR, Kurlan R, Goetz CG, Singer H, Scahill L, Law G et al. Ziprasidone treatment of children and adolescents with Tourette's syndrome: a pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39(3):292-299.
- (123) Tarsy D, Miyawaki E. Tardive dystonia after neuroleptic treatment of Tourette's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61(1):119.
- (124) Singh SK, Jankovic J. Tardive dystonia in patients with Tourette's syndrome. *Mov Disord* 1988; 3(3):274-280.
- (125) Shapiro E, Shapiro AK. Tardive dyskinesia and chronic neuroleptic treatment of Tourette patients. *Adv Neurol* 1982; 35:413.
- (126) Bruggeman R, van der LC, Buitelaar JK, Gericke GS, Hawkrige SM, Temlett JA. Risperidone versus pimozide in Tourette's disorder: a comparative double-blind parallel-group study. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(1):50-56.
- (127) Jankovic J, Glaze DG, Frost JD, Jr. Effect of tetrabenazine on tics and sleep of Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurology* 1984; 34(5):688-692.
- (128) Anca MH, Giladi N, Korczyn AD. Ropinirole in Gilles de la Tourette syndrome. *Neurology* 2004; 62(9):1626-1627.
- (129) Awaad Y, Michon AM, Minarik S. Use of levetiracetam to treat tics in children and adolescents with Tourette syndrome. *Mov Disord* 2005.

- (130) Alessi NE, Walden M, Hsieh PS. Nifedipine-haloperidol combination in the treatment of Gilles de la Tourette's syndrome: a case study. *J Clin Psychiatry* 1989; 50(3):103-104.
- (131) Acosta MT, Castellanos FX. Use of the "inverse neuroleptic" metoclopramide in Tourette syndrome: an open case series. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004; 14(1):123-128.
- (132) Marras C, Andrews D, Sime E, Lang AE. Botulinum toxin for simple motor tics: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Neurology* 2001; 56(5):605-610.
- (133) Golden GS. The relationship between stimulant medication and tics. *Pediatr Ann* 1988; 17(6):405-6, 408.
- (134) Kessler AR. Clonidine treatment increases tics in patients with Tourette syndrome: case report. *J Child Neurol* 2001; 16(5):380-381.
- (135) Gaffney GR, Perry PJ, Lund BC, Bever-Stille KA, Arndt S, Kuperman S. Risperidone versus clonidine in the treatment of children and adolescents with Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41(3):330-336.
- (136) Biederman J, Newcorn J, Sprich S. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. *Am J Psychiatry* 1991; 148(5):564-577.
- (137) Kurlan R. Tourette's syndrome: are stimulants safe? *Curr Neurol Neurosci Rep* 2003; 3(4):285-288.
- (138) Eapen V, Trimble MR, Robertson MM. The use of fluoxetine in Gilles de la Tourette syndrome and obsessive compulsive behaviours: preliminary clinical experience. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1996; 20(4):737-743.
- (139) McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF, Price LH. The psychopharmacology of obsessive compulsive disorder. Implications for treatment and pathogenesis. *Psychiatr Clin North Am* 1993; 16(4):749-766.
- (140) Wehr AM, Nemerow LB. Citalopram for OCD and Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40(7):740-741.
- (141) Bajo S, Battaglia M, Pegna C, Bellodi L. Citalopram and fluvoxamine in Tourette's disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38(3):230-231.

- (142) O'Connor KP, Gareau D, Blowers GH. Changes in construals of tic-producing situations following cognitive and behavioral therapy. *Percept Mot Skills* 1993; 77(3 Pt 1):776-778.
- (143) Visser-Vandewalle V, Temel Y, Boon P, Vreeling F, Colle H, Hoogland G et al. Chronic bilateral thalamic stimulation: a new therapeutic approach in intractable Tourette syndrome. Report of three cases. *J Neurosurg* 2003; 99(6):1094-1100.
- (144) Murphy TK, Bengtson MA, Soto O, Edge PJ, Sajid MW, Shapira N et al. Case series on the use of aripiprazole for Tourette syndrome. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005;1-2.
- (145) Chappell PB, Scahill LD, Leckman JF. Future therapies of Tourette syndrome. *Neurol Clin* 1997; 15(2):429-450.
- (146) Fernandez IM, Ramos Amador JT, Aunon M, I, Marin MA, Gonzalez Tome MI, Simon de Las HR. [Neuropsychiatric disorders associated with streptococci: a case report]. *An Pediatr (Barc )* 2005; 62(5):475-478.
- (147) Visvanathan K, Trifiletti RR, Altemus M, Zabriskie JB. Autoimmune mechanisms in movement disorders. *Semin Pediatr Neurol* 2000; 7(2):103-107.
- (148) Hoekstra PJ, Minderaa RB, Kallenberg CG. Lack of effect of intravenous immunoglobulins on tics: a double-blind placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(4):537-542.
- (149) Temel Y, Visser-Vandewalle V. Surgery in Tourette syndrome. *Mov Disord* 2004; 19(1):3-14.
- (150) Golden GS. Tardive dyskinesia in Tourette syndrome. *Pediatr Neurol* 1985; 1(3):192-194.
- (151) Flockhart DA, Drici MD, Kerbusch T, Soukhova N, Richard E, Pearle PL et al. Studies on the mechanism of a fatal clarithromycin-pimozide interaction in a patient with Tourette syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20(3):317-324.
- (152) Scahill L, Blair J, Leckman JF, Martin A. Sudden death in a patient with Tourette syndrome during a clinical trial of ziprasidone. *J Psychopharmacol* 2005; 19(2):205-206.
- (153) Blair J, Scahill L, State M, Martin A. Electrocardiographic changes in children and adolescents treated with ziprasidone: a prospective study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44(1):73-79.

- (154) Grimaldi BL. The central role of magnesium deficiency in Tourette's syndrome: causal relationships between magnesium deficiency, altered biochemical pathways and symptoms relating to Tourette's syndrome and several reported comorbid conditions. *Med Hypotheses* 2002; 58(1):47-60.
- (155) Dirks JH. The kidney and magnesium regulation. *Kidney Int* 1983; 23(5):771-777.
- (156) Elin RJ. Magnesium: the fifth but forgotten electrolyte. *Am J Clin Pathol* 1994; 102(5):616-622.
- (157) Romani AM, Scarpa A. Regulation of cellular magnesium. *Front Biosci* 2000; 5:D720-D734.
- (158) Luthi D, Gunzel D, McGuigan JA. Mg-ATP binding: its modification by spermine, the relevance to cytosolic Mg<sup>2+</sup> buffering, changes in the intracellular ionized Mg<sup>2+</sup> concentration and the estimation of Mg<sup>2+</sup> by <sup>31</sup>P-NMR. *Exp Physiol* 1999; 84(2):231-252.
- (159) Garfinkel L, Garfinkel D. Magnesium regulation of the glycolytic pathway and the enzymes involved. *Magnesium* 1985; 4(2-3):60-72.
- (160) Elin RJ. Assessment of magnesium status. *Clin Chem* 1987; 33(11):1965-1970.
- (161) Vernon WB. The role of magnesium in nucleic-acid and protein metabolism. *Magnesium* 1988; 7(5-6):234-248.
- (162) Grubbs RD, Maguire ME. Magnesium as a regulatory cation: criteria and evaluation. *Magnesium* 1987; 6(3):113-127.
- (163) Ryan MF. The role of magnesium in clinical biochemistry: an overview. *Ann Clin Biochem* 1991; 28 ( Pt 1):19-26.
- (164) Nakajima T, Iwasawa K, Hazama H, Asano M, Okuda Y, Omata M. Extracellular Mg<sup>2+</sup> inhibits receptor-mediated Ca(2+)-permeable non-selective cation currents in aortic smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 1997; 320(1):81-86.
- (165) Iseri LT, French JH. Magnesium: nature's physiologic calcium blocker. *Am Heart J* 1984; 108(1):188-193.
- (166) Bara M, Guiet-Bara A, Durlach J. Regulation of sodium and potassium pathways by magnesium in cell membranes. *Magnes Res* 1993; 6(2):167-177.
- (167) Dacey MJ. Hypomagnesemic disorders. *Crit Care Clin* 2001; 17(1):155-73, viii.

- (168) Vrbjar N, Soos J, Ziegelhoffer A. Secondary structure of heart sarcolemmal proteins during interaction with metallic cofactors of (Na<sup>+</sup> + K<sup>+</sup>)-ATPase. *Gen Physiol Biophys* 1984; 3(4):317-325.
- (169) Fischer PW, Giroux A. Effects of dietary magnesium on sodium-potassium pump action in the heart of rats. *J Nutr* 1987; 117(12):2091-2095.
- (170) Ben Ami M, Giladi Y, Shalev E. The combination of magnesium sulphate and nifedipine: a cause of neuromuscular blockade. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101(3):262-263.
- (171) Touyz RM, Laurant P, Schiffrin EL. Effect of magnesium on calcium responses to vasopressin in vascular smooth muscle cells of spontaneously hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 284(3):998-1005.
- (172) Fuchs-Buder T, Wider Smith OH, Borgeat A, Tassony E. Interaction of magnesium sulphate with vecuronium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1995; 74(4):405-409.
- (173) James MF SPVdvB. Priming of pancuronium with magnesium. *Br J Anaesth* 1991; 66(2):247-249.
- (174) Reinhart RA. Clinical correlatos of the molecular and cellular actions of magnesium on the cardiovascular system. *Am Heart J* 1991; 121(5):1513-1521.
- (175) Seller RH. The role of magnesium in digitalis toxicity. *Am Herat J* 1971; 84:1447-1450.
- (176) Task Force of the working group on arrhythmias of the european society of cardiology. The Sicilian gambit: a new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. *Circulation* 1991; 84:1831-1851.
- (177) Mason BA, Standley CA, Irtenkauf SM, Bardicef M, Cotton DB. Magnesium is more efficacious than phenytoin in reducing N-methyl-D-aspartate seizures in rats. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171(4):999-1002.
- (178) James MF. Use of magnesium sulphate in the anaesthetic management of pheochromocytoma: a review of 17 anaesthetics. *Br J Anaesth* 1989; 62(6):616-623.
- (179) Lucas MJ, Leveno KJ, Cunningham FG. A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med* 1995; 333(4):201-205.

- (180) Dudley D, Gagnon D, Varner M. Long-term tocolysis with intravenous magnesium sulfate. *Obstet Gynecol* 1989; 73(3 Pt 1):373-378.
- (181) Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth* 1999; 83(2):302-320.
- (182) Quamme GA. Laboratory evaluation of magnesium status. Renal function and free intracellular magnesium concentration. *Clin Lab Med* 1993; 13(1):209-223.
- (183) Quamme GA. Magnesium homeostasis and renal magnesium handling. *Miner Electrolyte Metab* 1993; 19(4-5):218-225.
- (184) Touyz R. Magnesium in clinical medicine. *Frontiers in Bioscience* 9, 1278-1293. 2004.
- (185) London RE. Methods for measurement of intracellular magnesium: NMR and fluorescence. *Annu Rev Physiol* 1991; 53:241-258.
- (186) Raju B, Murphy E, Levy LA, Hall RD, London RE. A fluorescent indicator for measuring cytosolic free magnesium. *Am J Physiol* 1989; 256(3 Pt 1):C540-C548.
- (187) Illner H, McGuigan JA, Luthi D. Evaluation of mag-fura-5, the new fluorescent indicator for free magnesium measurements. *Pflugers Arch* 1992; 422(2):179-184.
- (188) Huijgen HJ, Sanders R, Cecco SA, Rehak NN, Sanders GT, Elin RJ. Serum ionized magnesium: comparison of results obtained with three ion-selective analyzers. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37(4):465-470.
- (189) Fiaccadori E, Del Canale S, Coffrini E, Melej R, Vitali P, Guariglia A et al. Muscle and serum magnesium in pulmonary intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1988; 16(8):751-760.
- (190) Hebert P, Mehta N, Wang J, Hindmarsh T, Jones G, Cardinal P. Functional magnesium deficiency in critically ill patients identified using a magnesium-loading test. *Crit Care Med* 1997; 25(5):749-755.
- (191) Brenner and Rector's. In: Saunders company. Philadelphia, editor. *Kidney*. 2000: 1058-1059.
- (192) Iannello S, Belfiore F. Hypomagnesemia. A review of pathophysiological, clinical and therapeutical aspects. *Panminerva Med* 2001; 43(3):177-209.

- (193) Muir KW. Magnesium in stroke treatment. *Postgrad Med J* 2002; 78(925):641-645.
- (194) Ascherio A, Rimm EB, Hernan MA, Giovannucci EL, Kawachi I, Stampfer MJ et al. Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among US men. *Circulation* 1998; 98(12):1198-1204.
- (195) Rayssiguier Y, Guezennec CY, Durlach J. New experimental and clinical data on the relationship between magnesium and sport. *Magnes Res* 1990; 3(2):93-102.
- (196) Durlach J, Bac P, Durlach V, Bara M, Guet-Bara A. Neurotic, neuromuscular and autonomic nervous form of magnesium imbalance. *Magnes Res* 1997; 10(2):169-195.
- (197) Galland L. Magnesium, stress and neuropsychiatric disorders. *Magnes Trace Elem* 1991; 10(2-4):287-301.
- (198) Langley WF, Mann D. Central nervous system magnesium deficiency. *Arch Intern Med* 1991; 151(3):593-596.
- (199) Goto Y, Nakamura M, Abe S, Kato M, Fukui M. Physiological correlates of abnormal behaviors in magnesium-deficient rats. *Epilepsy Res* 1993; 15(2):81-89.
- (200) Ploceniak C. [Bruxism and magnesium, my clinical experiences since 1980]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1990; 91 Suppl 1:127.
- (201) Seelig MS. Interrelationship of magnesium and estrogen in cardiovascular and bone disorders, eclampsia, migraine and premenstrual syndrome. *J Am Coll Nutr* 1993; 12(4):442-458.
- (202) Iakupova LP, Smirnov AI, Kozlova IA, Gorbachevskaja NL, Kozhushko LF. [Various neurophysiological aspects of examination of children with Gilles de la Tourette's syndrome]. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1991; 91(8):57-59.
- (203) Friedlander AH, Cummings JL. Dental treatment of patients with Gilles de la Tourette's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73(3):299-303.
- (204) Muller N, Voderholzer U, Kurtz G, Straube A. Tourette's syndrome associated with restless legs syndrome and akathisia in a family. *Acta Neurol Scand* 1994; 89(6):429-432.

- (205) Lin CK, Hsu WY, Wang PJ, Shen YJ. [Gilles de la Tourette syndrome associated with epileptiform discharges: report of three cases]. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 1989; 30(1):61-65.
- (206) Mauskop A, Altura BM. Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraines. *Clin Neurosci* 1998; 5(1):24-27.
- (207) Gaudin-Harding F, Claverie-Benureau S, Armier J, Davy J, Lebel B. Aromatic amines (serotonin and histamine) and magnesium deficiency in the rat. *Int J Vitam Nutr Res* 1980; 50(2):185-192.
- (208) Claverie-Benureau S, Lebel B, Gaudin-Harding F. Changes in histamine and white blood cells in the blood, spleen and thymus of magnesium-deficient rat. *Reprod Nutr Dev* 1981; 21(4):591-600.
- (209) Zeana CD. Recent data on mitral valve prolapse and magnesium deficit. *Magnes Res* 1988; 1(3-4):203-211.
- (210) Kozielec T, Starobrat-Hermelin B. Assessment of magnesium levels in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Magnes Res* 1997; 10(2):143-148.
- (211) Starobrat-Hermelin B, Kozielec T. The effects of magnesium physiological supplementation on hyperactivity in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Positive response to magnesium oral loading test. *Magnes Res* 1997; 10(2):149-156.
- (212) Meij IC, Saar K, van den Heuvel LP, Nuernberg G, Vollmer M, Hildebrandt F et al. Hereditary isolated renal magnesium loss maps to chromosome 11q23. *Am J Hum Genet* 1999; 64(1):180-188.
- (213) Weglicki WB, Dickens BF, Wagner TL, Chimielska JJ, Phillips TM. Immunoregulation by neuropeptides in magnesium deficiency: ex vivo effect of enhanced substance P production on circulating T lymphocytes from magnesium-deficient mice. *Magnes Res* 9(1)3-11. 1996.
- (214) Weglicki WB, Mak IT, Stafford RE, Dickens BF, Cassidy MM, Phillips TM. Neurogenic peptides and the cardiomyopathy of magnesium-deficiency: effects of substance P-receptor inhibition. *Mol Cell Biochem* 1994; 130(2):103-109.

- (215) Mak IT, Komarov AM, Wagner TL, Stafford RE, Dickens BF, Weglicki WB. Enhanced NO production during Mg deficiency and its role in mediating red blood cell glutathione loss. *Am J Physiol* 1996; 271(1 Pt 1):C385-C390.
- (216) Rickards H, Dursun SM, Farrar G, Betts T, Corbett JA, Handley SL. Increased plasma kynurenine and its relationship to neopterin and tryptophan in Tourette's syndrome. *Psychol Med* 1996; 26(4):857-862.
- (217) Stone T. Kynurenic acid antagonists and kynurenine pathway inhibitors. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10:633-645.
- (218) Pellicciari R, Natalini B, Costantino G, Mahmoud MR, Mattoli L, Sadeghpour BM et al. Modulation of the kynurenine pathway in search for new neuroprotective agents. Synthesis and preliminary evaluation of (m-nitrobenzoyl)alanine, a potent inhibitor of kynurenine-3-hydroxylase. *J Med Chem* 1994; 37(5):647-655.
- (219) Shibata Y, Takeuchi F, Tsubouchi R, Haneda M, Ohta T, Nakatsuka M et al. On kynureninase activity. *Adv Exp Med Biol* 1991; 294:523-526.
- (220) Lapin IP, Prakhie IB, Kiseleva IP. Excitatory effects of kynurenine and its metabolites, amino acids and convulsants administered into brain ventricles: differences between rats and mice. *J Neural Transm* 1982; 54(3-4):229-238.
- (221) Lapin IP. Kynurenines and seizures. *Epilepsia* 1981; 22(3):257-265.
- (222) Pinelli A, Ossi C, Colombo R, Tofanetti O, Spazzi L. Experimental convulsions in rats induced by intraventricular administration of kynurenine and structurally related compounds. *Neuropharmacology* 1984; 23(3):333-337.
- (223) Rudzite V, Jurika E. Kynurenine and lipid metabolism. *Adv Exp Med Biol* 1991; 294:463-466.
- (224) Rudzite V, Gromm V, Martinsons A. Kynurenine and mesangial-proliferative glomerulonephritis. *Adv Exp Med Biol* 1991; 294:659-662.
- (225) Orlikov A, Ryzov I. Caffeine-induced anxiety and increase of kynurenine concentration in plasma of healthy subjects: a pilot study. *Biol Psychiatry* 1991; 29(4):391-396.

- (226) Gunther T, Ising H, Joachims Z. Biochemical mechanisms affecting susceptibility to noise-induced hearing loss. *Am J Otol* 1989; 10(1):36-41.
- (227) Handley SL, Miskin RC. The interaction of some kynurenine pathway metabolites with 5-hydroxytryptophan and 5-hydroxytryptamine. *Psychopharmacology (Berl)* 1977; 51(3):305-309.
- (228) Pinelli A, Govoni S, Ossi C, Battaini F, Caimi BR, Trivulzio S. Kynurenine may directly interact with GABA receptors in rat brain. *Pharmacology* 1985; 30(5):255-258.
- (229) Goetz CG. Clonidine and clonazepam in Tourette syndrome. *Adv Neurol* 1992; 58:245-251.
- (230) Dewey SL, Chaurasia CS, Chen CE, Volkow ND, Clarkson FA, Porter SP et al. GABAergic attenuation of cocaine-induced dopamine release and locomotor activity. *Synapse* 1997; 25(4):393-398.
- (231) Thomas RJ, Reagan DR. Association of a Tourette-like syndrome with ofloxacin. *Ann Pharmacother* 1996; 30(2):138-141.
- (232) Mendelson SD, Lee N, Gorzalka BB. Intraventricular administration of l-kynurenine and kynuramine facilitates lordosis in the female rat. *Eur J Pharmacol* 1987; 142(3):447-451.
- (233) Planells E, Lerma A, Sanchez-Morito N, Aranda P, Llopis J. Effect of magnesium deficiency on vitamins B2 and B6 status in the rat. *J Am Coll Nutr* 16(4), 352-356. 1997.
- (234) Tryfiates G. In: Westport CFaNPi, editor. *Vitamin B6 Metabolism and Metabolism and Role in Growth*. 1980: 246-248.
- (235) Bender DA, Njagi EN, Danielian PS. Comparison of tryptophan metabolism in vivo and in isolated hepatocytes from vitamin B6 deficient mice. *Adv Exp Med Biol* 1991; 294:359-368.
- (236) Gal EM, Sherman AD. L-kynurenine: its synthesis and possible regulatory function in brain. *Neurochem Res* 1980; 5(3):223-239.
- (237) Comings DE. Blood serotonin and tryptophan in Tourette syndrome. *Am J Med Genet* 1990; 36(4):418-430.

- (238) Allgood V, Cidlowski J. Vitamin B6 modulates transcriptional activation by multiple members of the steroid hormone receptor superfamily. *J Biol Chem* 1992; 276(6):3819-3824.
- (239) Viswanathan M, Paulose CS, Lal KJ, Sharma SK, Dakshinamurti K. Alterations in brainstem alpha 2 adrenoreceptor activity in pyridoxine-deficient rat model of hypertension. *Neurosci Lett* 1990; 111(1-2):201-205.
- (240) Turnlund J, Betschart AA, Liebman M, Kretsch M, Sauberlich H. Vitamin B-6 depletion followed by repletion with animal-or plant-source diets and calcium and magnesium metabolism in young women. *Am J Clin Nutr* 1992; 56(5):905-910.
- (241) Dingledine R, Borges K, Bowie D, Traynelis SF. The glutamate receptor ion channels. *Pharmacol Ther* 1999; 51:7-61.
- (242) Nakamura M, Abe S, Goto Y, Chishaki A, Akazawa K, Kato M. In vivo assessment of prevention of white-noise-induced seizure in magnesium-deficient rats by N-methyl-D-aspartate receptor blockers. *Epilepsy Res* 17(3), 249-256. 1994.
- (243) Adamec RE, Burton P, Shallow T, Budgell J. Unilateral block of NMDA receptors in the amygdala prevents predator stress-induced lasting increases in anxiety-like behavior and unconditioned startle--effective hemisphere depends on the behavior. *Physiol Behav* 1999; 65(4-5):739-751.
- (244) Freese A, Swartz KJ, During MJ, Martin JB. Kynurenine metabolites of tryptophan: implications for neurologic diseases. *Neurology* 1990; 40(4):691-695.
- (245) Stepien A. [The role of nitrogen oxide in migraine attack]. *Neurol Neurochir Pol* 1999; 33(2):435-444.
- (246) Arts M, Bemelmans F, Cools A. Activation of N-methyl-D-aspartate receptors in the feline reticulobulbar nucleus elicits orofacial dyskinesia. *Eur J Pharmacol* 1998; 349(1):23-31.
- (247) Nankai M, Klarica M, Fage D, Carter C. The pharmacology of native N-methyl-D-aspartate receptor subtypes: different receptors control the release of different striatal and spinal transmitters. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1998; 22(1):35-64.
- (248) Pollack AE, Bird JL, Lambert EB, Florin ZP, Castellar VL. Role of NMDA glutamate receptors in regulating D2 dopamine-dependent Fos induction in the rat striatopallidal pathway. *Brain Res* 1999; 818(2):543-547.

- (249) Pernow B. Research on Tachykinins: Clinical Trends. In: Henry JL, CRCAPGQRRDe, Springer Verlag, editors. Substance P and Neurokinins. **New York**: 1987: 372-378.
- (250) Liminga U. Selective neurokinin NK1 and NK2 receptor agonists infused in the substantia nigra of the rat increase vacuous chewing. *Eur J Pharmacol* 1993; 235(2-3):177-181.
- (251) Beckstead RM. Striatal substance P cell clusters coincide with the high density terminal zones of the discontinuous nigrostriatal dopaminergic projection system in the cat: a study by combined immunohistochemistry and autoradiographic axon-tracing. *Neuroscience* 1987; 20(2):557-576.
- (252) Kramer MS, Cutler N, Feighner J, Shrivastava R, Carman J, Sramek JJ et al. Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science* 1998; 281(5383):1640-1645.
- (253) Culman J, Klee S, Ohlendorf C, Unger T. Effect of tachykinin receptor inhibition in the brain on cardiovascular and behavioral responses to stress. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280(1):238-246.
- (254) Swann JM, Newman SW. Testosterone regulates substance P within neurons of the medial nucleus of the amygdala, the bed nucleus of the stria terminalis and the medial preoptic area of the male golden hamster. *Brain Res* 1992; 590(1-2):18-28.
- (255) File SE. Anxiolytic action of a neurokinin1 receptor antagonist in the social interaction test. *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 58(3):747-752.
- (256) Shaikh MB, Steinberg A, Siegel A. Evidence that substance P is utilized in medial amygdaloid facilitation of defensive rage behavior in the cat. *Brain Res* 1993; 625(2):283-294.
- (257) Nye C, Brice A. Combined vitamin B6 magnesium treatment in autism spectrum disorder. *Cochrane database of systematic reviews*. 4[DDD003497]. 2002.
- (258) Leckman JF, Riddle MA, Hardin MT, Ort SI, Swartz KL, Stevenson J et al. The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989; 28(4):566-573.
- (259) EudraCT (European clinical trials database). <http://eudract.emea.eu.int/>. 2005.

- (260) Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [www.agemed.es/index.htm](http://www.agemed.es/index.htm). 2005.
- (261) Comings DE, Comings BG. Clinical and genetic relationships between autism-pervasive developmental disorder and Tourette syndrome: a study of 19 cases. *Am J Med Genet* 1991; 39(2):180-191.
- (262) Baron-Cohen S, Mortimore C, Moriarty J, Izaguirre J, Robertson M. The prevalence of Gilles de la Tourette's syndrome in children and adolescents with autism. *J Child Psychol Psychiatry* 1999; 40(2):213-218.
- (263) Baron-Cohen S, Scahill VL, Izaguirre J, Hornsey H, Robertson MM. The prevalence of Gilles de la Tourette syndrome in children and adolescents with autism: a large scale study. *Psychol Med* 1999; 29(5):1151-1159.
- (264) Chowdhury U, Heyman I. Tourette's syndrome in children. *British Medical Journal* 2004; 329:1356-1357.
- (265) Instituto Nacional de Estadística de España. <http://www.ine.es/inebase/cgi/axi>. 2005.
- (266) Rapin I. Autism spectrum disorders: relevance to Tourette syndrome. *Adv Neurol* 2001; 85:89-101.
- (267) Loddo S. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), Tourette disorder (TD), and autism. *J Autism Dev Disord* 2000; 30(3):263.
- (268) Silva RR, Munoz DM, Daniel W, Barickman J, Friedhoff AJ. Causes of haloperidol discontinuation in patients with Tourette's disorder: management and alternatives. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(3):129-135.
- (269) Pollard BJ, van der Spek AF. Differing interactions between hexamethonium and tubocurarine, pancuronium or alcuronium at the neuromuscular junction. *Br J Anaesth* 1988; 61(4):419-424.
- (270) Fuchs-Buder T, Ziegenfuss T, Lysakowski K, Tassonyi E. Antagonism of vecuronium-induced neuromuscular block in patients pretreated with magnesium sulphate: dose-effect relationship of neostigmine. *Br J Anaesth* 1999; 82(1):61-65.
- (271) Durant NN, Nguyen N, Katz RL. Potentiation of neuromuscular blockade by verapamil. *Anesthesiology* 1984; 60(4):298-303.

- (272) Fowler B. Recent advances in the mechanism of pyridoxine-responsive disorders. *J Inherit Metab Dis* 1985; 8 Suppl 1:76-83.

## **9. ANEXOS**

## **9.1 ABREVIATURAS.**

<b>AAG</b>	Acontecimiento adverso grave
<b>ACTH</b>	Hormona adenocorticotropa
<b>ADP</b>	Adenosin-di-fosfato
<b>AMP</b>	Adenosin-mono-fostato
<b>ATP</b>	Adenosin-tri-fostato
<b>Ca</b>	Calcio
<b>CEICs</b>	Comités éticos de investigación clínica
<b>CONSORT</b>	Estándar de cumplimentación de ensayos clínicos
<b>CRD</b>	Cuaderno de recogida de datos
<b>DSM-IV</b>	Manual de diagnóstico de desórdenes mentales
<b>EEG</b>	Electroencefalograma
<b>EMG</b>	Electromiograma
<b>EudraCT</b>	Base de datos europea de ensayos clínicos
<b>FDA</b>	Organismo administrativo de control de medicamentos y alimentos de Estados Unidos de América
<b>GABA</b>	Acido gamma-aminobutírico
<b>gl</b>	Grados de libertad
<b>IgE</b>	Inmunoglobulina E
<b>K</b>	Potasio
<b>mEq</b>	miliequivalente
<b>Mg</b>	Magnesio
<b>Na</b>	Sodio
<b>NMDA</b>	N-metil-D-aspartato
<b>PANDAS</b>	Trastorno pediátrico autoinmune neuropsiquiátrico asociado con infección por streptococos
<b>PET</b>	Tomografía por emisión de positrones
<b>REM</b>	Fase del sueño de movimiento rápido de ojos
<b>RFAI</b>	Reacción farmacológica adversa inesperada
<b>RMN</b>	Resonancia nuclear magnética
<b>ST</b>	Síndrome de Tourette
<b>TDAH</b>	Trastorno por déficit de atención-hiperactividad
<b>TOC</b>	Trastorno obsesivo compulsivo
<b>VitB6</b>	Vitamina B6. Piridoxina.

**VPR** Variable principal de resultado  
**YGTSS** Escala global de severidad de los tics de Yale

## **9.2 DEFINICIONES.**

### **Síndrome de Tourette (Síndrome de Guilles de la Tourette):**

#### **Criterios diagnósticos del DSM-IV :**

Tics motores múltiples y uno o más tics vocales, presentes en algún momento durante la enfermedad, aunque no necesariamente al mismo tiempo.

Los tics ocurren muchas veces al día (generalmente en brotes), casi todos los días o de forma intermitente durante un tiempo superior a un año; y durante este tiempo, no se observará un periodo de más de tres meses consecutivos libre de tics. El trastorno causa un acentuado malestar o un impedimento significativo en las áreas sociales, ocupacionales u otras áreas importantes de funcionamiento.

El inicio de los tics ocurre antes de los 18 años de edad.

El trastorno no se debe a efectos psicológicos directos de una sustancia (por ejemplo, estimulantes) o a una condición médica general (por ejemplo, enfermedad de Huntington o encefalitis posvímica).

#### **Tic:**

Movimiento involuntario, breve, súbito, arrítmico, recurrente y estereotipado en apariencia análogo a un movimiento voluntario.

#### **Tic motor simple:**

Movimiento involuntario, breve, súbito, arrítmico, recurrente y estereotipado en apariencia análogo a un movimiento voluntario simple, como por ejemplo: parpadear, desviar los ojos, gestos faciales simples, contraer la nariz, abrir la boca, contraer los hombros, sacudir la cabeza, cerrar las manos, contorsionar los dedos.

**Tic motor complejo:**

Movimiento involuntario, breve, súbito, arrítmico, recurrente y estereotipado en apariencia análogo a un movimiento voluntario más complicado, como por ejemplo: sacudir la cabeza, lanzar el brazo, frotarse, flexionar el tronco, patear, sacar la lengua, hacer sentadillas, golpearse o morderse, volver a caminar los pasos, tocarse a sí mismo, contorsiones al caminar, tocar a terceras personas u objetos, copropraxia, olfateo de objetos, brincar, saltar, ecopraxia.

**Tic fónico simple:**

Ruidos involuntarios desarticulados y sonidos producidos por el paso de aire por la nariz o la boca, como por ejemplo: toser, soplar, sorber, esnifar, chupar, aclararse la garganta, ladrar, gruñir, rechinar, bufar, emitir ruidos, quejidos o gritos.

**Tic fónico complejo:**

Sonidos involuntarios con un significado lingüístico, son vocalizaciones complejas, como por ejemplo: cantar, silbar, tararear, ecolalia, palilalia, coprolalia, frases fuera de contexto, inapropiadas u obscenas.

**Coprolalia:**

Vocalización involuntaria, reiterada, de palabras o frases referentes a excrementos u obscenas.

**Ecolalia:**

Repetición de palabras de terceros.

**Palilalia:**

Repetición de sus propias palabras.

**Copropraxia:**

Realización de gestos obscenos.

**Ecopraxia:**

Imitación de gestos realizados por otros.

**Exacerbación:**

Aumento o exageración de la gravedad de un síntoma o de una enfermedad.

**Remisión:**

Disminución de la intensidad de los síntomas de una enfermedad.

### **9.3 ESCALA GLOBAL DE SEVERIDAD DE LOS TICS DE YALE.**

#### **The Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS)**

Traducción literal al castellano de la YGTSS publicada por Leckman en 1989 .

##### **A. INSTRUCCIONES.**

Esta escala de valoración clínica ha sido diseñada para valorar la gravedad global de los síntomas de los tics cubriendo una gama de dimensiones (número, frecuencia, intensidad, complejidad e interferencia). El uso de la YGTSS requiere que quien realice la valoración tenga experiencia clínica con pacientes de ST. La valoración final se basa en toda la información disponible y refleja la impresión global del médico sobre cada uno de los apartados que hay que valorar. El tono de la entrevista es semiestructurado. Primero el entrevistador debe completar el Inventario de Tics (una lista de tics motores y fónicos) presentes durante la última semana, tanto los informados por los padres/paciente como los que se observan durante la valoración. Después consideramos lo más adecuado proceder con preguntas basadas en cada uno de los apartados individuales, utilizando el contenido de los puntos como guía.

## **B. INVENTARIO DE TICS.**

1.- Descripción de los tics motores: (marcar los tics motores presentes durante la última semana).

a.- Tics Motores Simples: (movimientos rápidos, insignificantes)

Parpadeo.

Movimiento de ojos.

Movimientos de nariz.

Movimientos de boca.

Muecas faciales.

Tirones/movimientos bruscos de cabeza.

Encogerse de hombros.

Movimientos de brazos.

Movimientos de manos.

Apretar músculos abdominales (ponerlos en tensión).

Movimientos de piernas, pies o dedos de los pies.

Otros.

b.- Tics Motores Complejos: (más lentos, con intención o propósito)

Gestos o movimientos de los ojos.

Movimientos de boca.

Expresiones o movimientos faciales.

Gestos o movimientos de cabeza.

Gestos de hombros.

Gestos de brazos o manos.

Tics al escribir.

Posturas distónicas.

Inclinarse o girar.

Rotar (dar vueltas).

Movimientos de piernas pies o dedos de los pies.

Comportamientos compulsivos relacionados con tics: (tocar, dar golpecitos, averse, igualar).

Copropraxia.

Comportamiento autolesivo. (Describir).

Paroxismos de tics. (Describir). Duración \_\_ segundos.

Comportamiento desinhibido (describir)\*.

Otros.

Describir cualquier tendencia o patrón de secuencias de comportamientos de tics motores que se realizan concientemente como planeado de antemano.

\*No se incluye este apartado al valorar las escalas ordinales.

2.- Descripción de los tics fónicos: (marcar los tics fónicos presentes a lo largo de la última semana).

a.- Síntomas fónicos simples: (sonidos rápidos o insignificantes).

Sonidos, ruidos: (círculo: tos, aclarar la voz, sorber por la nariz, gruñir, silbar, ruidos de animales o pájaros).

b.- Síntomas fónicos complejos: (lenguaje, palabras, frases, comentarios).

Sílabas. (Enumerar)

Palabras. (Enumerar)

Coprolalia. (Enumerar)

Ecolalia.

Paralalia.

Bloqueos.

Discursos atípicos.

Discursos desinhibidos.

Describir cualquier secuencia o patrón de comportamiento fónico que se realiza de manera organizada, deliberada.

A. **ESCALA ORDINAL.** (Valorar tics motores y fónicos por separado a menos que se indique lo contrario).

a.- **Número:** Puntuación. Tics motores: Tics fónicos:

- 0 Ninguno.
- 1 Un tic simple.
- 2 Múltiples tics discretos (2-5)
- 3 Múltiples tics discretos (>5)
- 4 Múltiples tics discretos más por lo menos una secuencia organizada conscientemente de antemano de tics múltiples simultáneos o secuenciales donde resulta difícil distinguir tics discretos.
- 5 Múltiples tics discretos más varios (>2) secuencias organizadas conscientemente de antemano de tics múltiples simultáneos o secuenciales donde resulta difícil distinguir tics discretos.

b.- **Frecuencia:** Puntuación. Tics motores: Tics fónicos:

- 0 Ninguno. No hay evidencia de comportamientos específicos de tics.
- 1 Raramente. Los comportamientos específicos de tics se han manifestado durante la semana anterior. Estos comportamientos ocurren con poca frecuencia, a menudo no a diario. Si ocurren rachas de tics son breves y poco comunes.
- 2 Ocasionalmente. Los comportamientos específicos de tics se manifiestan normalmente a diario pero hay largos intervalos sin tics durante el día. Rachas de tics pueden

- ocurrir de vez en cuando y no duran más de unos minutos cada vez.
- 3 Frecuentemente. Los comportamientos específicos de tics se manifiestan a diario. Intervalos sin tics de hasta 3 horas no son extraños. Rachas de tics ocurren habitualmente pero pueden limitarse a una sola situación.
  - 4 Casi siempre. Los comportamientos específicos de tics se manifiestan prácticamente en cada hora del día mientras se encuentra despierto y periodos de comportamiento ininterrumpido de tics ocurren con regularidad. Las rachas de tics son comunes y no limitadas a una sola situación.
  - 5 Siempre. Los comportamientos específicos de tics se manifiestan prácticamente todo el tiempo. Los intervalos sin tics son difíciles de identificar y no duran más de 5-10 minutos como máximo.

c.- **Intensidad:** Puntuación. Tics motores: Tics fónicos:

- 0 Ausente.
- 1 Mínima intensidad. Los tics no son visibles ni se pueden oír (basado únicamente en la experiencia particular del paciente) o los tics son menos fuertes que las acciones voluntarias comparables y típicamente no se notan a causa de su intensidad.
- 2 Leve intensidad. Los tics no son más fuertes que las acciones o articulaciones de palabras voluntarias comparables y típicamente no se notan a causa de su intensidad.
- 3 Moderada intensidad. Los tics son más fuertes que las acciones voluntarias comparables pero no salen del espectro de expresión normal para acciones o articulaciones de palabras voluntarias comparables.

- Pueden llamar la atención sobre el individuo por su carácter fuerte.
- 4 Marcada intensidad. Los tics son más fuertes que las acciones o articulaciones de palabras voluntarias comparables y típicamente tienen un carácter “exagerado”. Estos tics a menudo llaman la atención sobre el individuo por su carácter fuerte y exagerado.
  - 5 Severa intensidad. Los tics son extremadamente fuertes y exagerados en la expresión. Estos tics llaman la atención sobre el individuo y pueden producir riesgo de daños físicos (por accidentes o autoinfringidos) por su expresión fuerte.

d.- **Complejidad:**                      Puntuación. Tics motores:                      Tics fónicos:

- 0 Ninguna. Si existen, todos los tics son claramente de carácter simple (repentinos, breves, sin finalidad o propósito)
- 1 Casos dudosos. Algunos tics no son claramente sencillos.
- 2 Leve. Algunos tics son claramente complejos (intencionados en apariencia) e imitan breves comportamientos automáticos tales como el acicalamiento, sílabas o articulaciones de palabras breves y significativos, como “un uh”, “hola” que se podrían camuflar fácilmente.
- 3 Moderada. Algunos tics son más complejos (más intencionados y sostenidos en apariencia) y pueden ocurrir en rachas realizados conscientemente, que serían difíciles de camuflar, pero que podrían racionalizarse o explicarse como comportamiento o habla normal (rascarse, dar golpecitos, decir “coletillas” o cariño, breve ecolalia).
- 4 Marcada. Algunos tics son muy complejos de carácter y tienden a ocurrir en rachas realizadas conscientemente y

sostenidas, que serían difíciles de camuflar y no podrían fácilmente racionalizarse como comportamiento o habla normal, debido a su duración y/o carácter poco usual, inapropiado, raro u obsceno (una contorsión facial de larga duración, tocar los genitales, ecolalia, cosas atípicas del habla, rachas más largas de decir “¿qué quieres decir?” repetidamente o decir “fu” o “sh”).

- 5 Severa. Algunos tics implican largas rachas de comportamiento o habla realizados concientemente que serían imposibles de camuflar o racionalizar con éxito como algo normal, debido a su duración y/o carácter extremadamente poco usual, inapropiado, raro u obsceno (largas demostraciones o articulaciones de palabras, que a menudo implican copropraxia, comportamiento autoabusivo o coprolalia).

e.- **Interferencia:** Puntuación. Tics motores: Tics fónicos:

- 0 Ninguna.
- 1 Mínima. Cuando existen tics pero no interrumpen el curso del comportamiento o del habla.
- 2 Leve. Cuando existen tics de vez en cuando, interrumpen el curso del comportamiento o el habla.
- 3 Moderada. Cuando existen tics, frecuentemente interrumpen el curso del comportamiento o del habla.
- 4 Marcada. Cuando existen tics, frecuentemente interrumpen el curso del comportamiento o del habla y de vez en cuando rompen (interrumpen o trastoran) la acción o comunicación deseada.
- 5 Severa. Cuando existen tics, frecuentemente rompen (interrumpen o trastoran) la acción o comunicación deseada.

f.- **Discapacidad Global:** Total:

- 0 Ninguna.
- 10 Mínima. Tics asociados o relacionados con dificultades sutiles de autoestima, vida familiar, aceptación social o funcionamiento en el colegio. Preocupación o disgusto infrecuente por los tics en cuanto al futuro. Incremento ligero y periódico en las tensiones familiares debido a los tics. Los amigos o conocidos pueden de vez en cuando hacer comentarios o fijarse de manera desconcertante sobre los tics.
- 20 Leve. Tics relacionados con problemas de autoestima, vida familiar, aceptación social o funcionamiento en el colegio.
- 30 Moderada. Tics relacionados con algunos evidentes problemas de autoestima, vida familiar, aceptación social o funcionamiento en el colegio. Episodios de disforia, angustia. Alteraciones periódicas en la vida familiar. Burla frecuente por parte de los compañeros o vacío social episódico. Intromisión periódica en la actuación en el colegio debido a los tics.
- 40 Marcada. Tics relacionados con grandes dificultades de autoestima, vida familiar, aceptación social o funcionamiento en el colegio.
- 50 Severa. Tics relacionados con extremas dificultades de autoestima, vida familiar, aceptación social o funcionamiento en el colegio. Severa depresión con idea de suicidio. Trastorno en la familia (cambio de residencia). Trastorno de los lazos sociales. Una vida severamente restringida debido al estigma y al vacío social. Expulsión del colegio.

**B. PUNTUACION.**

Datos de Identificación:

Fecha:

Fuente de información:

Sexo:

Evaluador:

Tics Motores:

Numero

Frecuencia

Intensidad

Complejidad

Interferencia

Puntuación total tics motores:

Tics Fónicos:

Número

Frecuencia

Intensidad

Complejidad

Interferencia

Puntuación total tics fónicos:

Discapacidad:

Puntuación total: (motor + fónico + discapacidad)

## **9.4 FORMULARIO DE RECOGIDA DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.**

NUMERO DEL ESTUDIO

Datos de Identificación del Paciente:

NUMERO:

NOMBRE:

EDAD:

Descripción del Acontecimiento:

Intensidad del Acontecimiento:

Leve

Moderado

Grave

Cronicidad del Acontecimiento:

Unico

Intermitente

Persistente

Relación con el fármaco:

Definitiva

Probable

Posible

Improbable

No relacionado

Acciones tomadas:

Notificante:

## **9.5 HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE (SUJETOS MENORES DE EDAD O INCAPACITADOS).**

### **INFORMACION PARA LOS PADRES/TUTORES:**

Su hijo ha sido diagnosticado como paciente con Síndrome de Tourette. Este trastorno se caracteriza por la presencia de tics involuntarios y a veces se encuentra asociado a otra sintomatología (hiperactividad, obsesiones, etc). Esta enfermedad suele aparecer en el infancia, empeorar durante la pubertad, estancarse durante la adolescencia y muchas veces mejorar en la edad adulta, aunque queden síntomas (tics u otros) durante la edad adulta en el resto de las personas que lo padecen.

La causa de esta enfermedad es desconocida aunque se apuntan factores genéticos y un mal funcionamiento de algunos neurotransmisores cerebrales (sustancias producidas en el cerebro para su adecuado funcionamiento) que regulan los movimientos.

Este es un trastorno crónico para que no existe un tratamiento curativo. Se realizan tratamientos para tratar de controlar los síntomas (tics, hiperactividad, obsesiones u otros). Es posible que su hijo esté o haya estado tomando algún medicamento para estos síntomas (haloperidol, pimozide, risperidona, fluoxetina, methilfenidato u otros). Estos medicamentos no son totalmente eficaces en muchos casos y pueden tener a veces efectos secundarios.

Se continúan buscando nuevos tratamientos para esta enfermedad. Se siguen buscando nuevas posibilidades de tratamientos con otros medicamentos que puedan ser más eficaces y que tengan menos efectos secundarios.

Algunos niños con este trastorno parecen mejorar al menos parcialmente administrándoseles complejos vitamínicos. Las vitaminas y minerales se usan habitualmente en niños desde hace muchos años de forma autorizada y con muy pocos efectos secundarios, normalmente leves.

Nosotros queremos estudiar si tiene un efecto beneficioso administrar a estos niños magnesio (es una sustancia mineral que se encuentra de forma natural en el cuerpo humano y en alimentos como frutas y verduras) y vitamina B6 (es una sustancia natural que se encuentra en el cuerpo humano y en muchos alimentos) por vía oral. Los dos se utilizan desde hace muchos años en complementos vitamínicos en niños y adultos, de forma muy segura, e incluso no precisan receta médica, pudiendo comprarse libremente en las farmacias.

El Pidolato magnésico (magnesio) se le daría en jarabe, de forma ambulatoria. Está contraindicado en enfermedades graves (como la insuficiencia renal descompensada o aguda, en la miastenia gravis, coma diabético y en la enfermedad de Cushing). Se debe emplear con precaución en pacientes con alteraciones del metabolismo del calcio. Va disuelto en un líquido que puede producir reacciones alérgicas, incluido el asma, sobre todo en pacientes alérgicos al ácido acetil-salicílico (aspirina). Por eso no se les debe dar a los niños que sean alérgicos a la aspirina. No se han descrito efectos secundarios a dosis terapéuticas. No debe administrarse junto a calcio (productos lácteos) porque se altera su absorción.

El alfacetoglutarato de piridoxina (vitamina B6) se administra en jarabe de forma ambulatoria . No se han descrito contraindicaciones ni efectos secundarios con las dosis terapéuticas ni incluso con dosis mayores. Va disuelto en un líquido que puede producir reacciones alérgicas, incluidas algunas graves y hasta mortales como anafilaxia (reacciones alérgicas generalizadas en todo el cuerpo) y broncoespasmo (dificultad grave para respirar), en pacientes muy sensibles, sobre todo en aquellos con historial alérgico o de asma. No debe mezclarse con otros medicamentos para no alterar su absorción.

Nosotros estamos buscando un tratamiento más efectivo y con menos efectos secundarios que el existente hasta el momento, para ayudar a estos niños.

Si usted decide autorizarnos para participar con su hijo en este estudio debe saber que recibirá el tratamiento con magnesio y vitamina B6.

En ningún caso se le suspenderá la medicación que pueda estar tomando en este momento su hijo.

Si nos autoriza su hijo participará en el estudio durante tres meses, durante los cuales deberá tomar la medicación que le administraremos, sin suspender ninguna medicación que esté tomando previamente para esta enfermedad, o cualquier otra que pudiera aparecer durante el ensayo.

El estudio consistiría en realizar con usted una primera entrevista con un médico experimentado para confirmar el diagnóstico, y se realizaría cuando usted considere que su hijo se encuentra en un momento de exacerbación (empeoramiento) de sus tics. Se le realizaría una encuesta a usted (no a su hijo) sobre los tics que presenta en ese momento su hijo. Si se confirma el diagnóstico quedaría incluido en el estudio, teniendo que repetir la entrevista con usted a los 15 días, 1 mes, 2 meses y 3 meses; momento en el que terminará el estudio. El objeto de este estudio es determinar si los tics mejoran con la administración de estos medicamentos.

En cualquier momento usted podrá retirar libremente a su hijo del estudio. Aunque aún así le rogaríamos que acudiera usted a realizar la última encuesta, aunque no haya finalizado el tratamiento.

Para poder hacer este ensayo clínico, la ley nos obliga a cumplir unos requisitos que van dirigidos a garantizar su seguridad. Ha pasado el control del Comité Ético Regional de Ensayos Clínicos, que ha estudiado nuestro proyecto y lo ha considerado adecuado, correcto y seguro

También la ley obliga a tener abierta una póliza de seguro de responsabilidad civil para cubrir posibles consecuencias en los pacientes derivadas de su inclusión en el estudio.

Debe saber también que sus datos personales de inclusión en el estudio serán confidenciales y no se harán públicos.

Si decide participar en el ensayo clínico y tuviese alguna duda o efecto adverso durante el tiempo que usted esté incluido podrá llamar al Dr. García López en el número de teléfono 670611310

Yo padre/madre/tutor/tutora del niño

---

Nuevos enfoques terapéuticos para el Síndrome de Tourette en niños: ANEXOS

he sido informado del Ensayo Clínico titulado NUEVOS ENFOQUES TERAPEUTICOS PARA EL SINDROME DE TOURETTE EN NIÑOS, tanto de palabra como por escrito así como a mi hijo/hija; comprendo que se trata de un trabajo experimental, me han explicado para que se hace, y sus posibles consecuencias, han aclarado mis dudas y estoy conforme a participar. Se que puedo retirarme del Ensayo en cualquier momento y sin que tener que dar ninguna explicación. En consecuencia DOY MI CONSENTIMIENTO PARA QUE MI HIJO PARTICIPE EN ESTE ENSAYO CLINICO:

Fecha:

Nombre:

DNI:

Firma

Investigador:

Firma

---

REVOCACIÓN:

Yo D/Dña. \_\_\_\_\_, manifiesto libre y conscientemente la revocación del consentimiento previo, haciéndome responsable de dicha decisión

Fecha:

Nombre:

DNI:

Firma

## **INFORMACION PARA LOS NIÑOS:**

(Esta información se les dará de forma escrita y verbalmente adecuada a su edad, respondiendo a sus dudas y preguntas)

Tus padres te han traído al médico porque a veces tienes “tics”. Los tics son movimientos o palabras que a veces haces o dices sin querer. Tú también puede que los hallas llamado “manías” o algo así. Es posible que lo hagas incluso sin darte cuenta. También puede que a veces hayas sentido vergüenza por tenerlos.

Debes saber que esos “tics” no son algo peligroso. No te va a pasar nada por tenerlos. Otros niños también los tienen igual que tu.

Pero queremos ayudarte a que no los tengas más, o los tengas lo menos posible. Para eso puede que tus padres te hayan llevado al médico otras veces y puede que hayas tenido que tomar medicinas para mejorar.

Nosotros estamos haciendo un “experimento” para intentar ayudar a los niños con tics. Tú puedes ser uno de esos niños que participe, si quieres.

Te daríamos unos “jarabes” para ver si te mejoran los tics. Estos jarabes saben bien y ya lo toman otros muchos niños para otras cosas.

Nosotros te haremos preguntas a ti o a tus padres para saber si cuando los estés tomando mejoras de los tics.

Nunca te pincharemos ni te sacaremos sangre. No te haremos daño ni te haremos pruebas. Solo tendrás que tomar jarabe y decirnos si crees que estás mejor o no, tomándolos.

Si tú nos ayudas, puede que nosotros podamos ayudar a todos los niños que tienen tics. Habla con tus padres de esto, pregúntales a ellos o a nosotros todo lo que tú quieras saber de este experimento.

CONSENTIMIENTO DE NIÑOS DE 12 a 14 AÑOS.

Estoy de acuerdo en participar en el experimento y tomarme los jarabes:

Fdo: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

He cambiado de opinión y ya no quiero tomar los jarabes:

Fdo: \_\_\_\_\_

## **9.6 HOJA DE CONSENTIMIENTO PARA LA GRABACION EN AUDIO/VIDEO DE LA ENTREVISTA CLINICA.**

### **INFORMACION PARA LOS PADRES/TUTORES:**

Con objeto de que varios investigadores diferentes puedan valorar las respuestas que usted de al cuestionario, pensamos grabar la primera entrevista que le hagamos a usted mediante sistemas de audio o vídeo si usted nos autoriza. Este sistema permitirá comprobar si el cuestionario es objetivo y válido para la realización de estudios científicos.

El material así obtenido será de carácter totalmente CONFIDENCIAL de acuerdo a todas las normas éticas y legales y será destruido una vez finalizado el estudio.

La grabación será únicamente de la primera entrevista, no así de las sucesivas.

**Dicha grabación será de las contestaciones de los padres, no de los niños.**

He comprendido las explicaciones que he recibido y estoy de acuerdo con sus condiciones, en consecuencia **DOY MI CONSENTIMIENTO:**

**Fecha:**

**Nombre:**

**DNI:**

**Firma**

**Investigador:**

**Firma**

**REVOCACIÓN:**

Yo D/Dña. \_\_\_\_\_, manifiesto libre y conscientemente la **revocación** del consentimiento previo, haciéndome responsable de dicha decisión

**Fecha:**

**Nombre:**

DNI:

Firma

## **9.7 FICHA TECNICA DE LOS FARMACOS DEL ENSAYO.**

### **9.7.1 ACTIMAG 2 G/5 ML SOLUCION 100 ML.**

COMPOSICION

ACCION Y MECANISMO

FARMACOCINETICA

INDICACIONES

POSOLOGIA

REACCIONES ADVERSAS

EMBARAZO

LACTANCIA

NIÑOS

ANCIANOS

CONTRAINDICACIONES

PRECAUCIONES

#### **COMPOSICION**

POR 5 MILILITROS

MAGNESIO,PIDOLATO 2.00 GRAMOS

## **ACCION Y MECANISMO**

Suplemento orgánico, factor mineral (magnesio). Contiene un 8,7% de magnesio, es decir 87 mg de magnesio/g; 3.6 mmol/g; 7.1 mEq/g. Es un importante activador de numerosos sistemas enzimáticos implicados en la producción de energía a partir de los alimentos. También participa activamente en la síntesis proteica y en el mantenimiento de las características eléctricas del sistema neuromuscular.

## **FARMACOCINETICA**

Vía (Oral): Su biodisponibilidad es del 35%. La absorción oral aumenta con la presencia de vitamina D. Se excreta mayoritariamente con la orina y en pequeña cantidad con las heces.

## **INDICACIONES**

[DEFICIT DE MAGNESIO]: alteraciones patológicas asociadas a deficiencia de magnesio, tal como puede ocurrir en: hipomagnesemia, malabsorción, alcoholismo crónico, diarrea o vómitos profusos, aldosteronismo, pancreatitis, tratamiento prolongado con diuréticos, etc.

## **POSOLOGIA**

Oral. Adultos: 2 g/12 horas. Niños: 2 g/24 horas.

## **REACCIONES ADVERSAS**

Los efectos adversos de pidolato de magnesio son, en general, leves y transitorios. Las reacciones adversas más características son:

-Ocasionalmente (1-9%): diarrea, particularmente con dosis altas.

-Raramente (<1%): hipermagnesemia, en pacientes con insuficiencia renal grave.

## **EMBARAZO**

Hay una débil evidencia de que la suplementación de magnesio reduce el riesgo de una baja tasa perinatal. No parece haber necesidad de una suplementación durante el embarazo ya que la deficiencia en magnesio es poco probable durante este periodo.

## **LACTANCIA**

No se han descrito problemas en lactantes con la ingesta de las necesidades diarias normales. Uso aceptado.

## **NIÑOS**

Las necesidades diarias normales varían de acuerdo con la edad.

## **ANCIANOS**

Los ancianos pueden correr el riesgo de sufrir deficiencia de magnesio debido a una alimentación inadecuada, disminución de la absorción, diferentes enfermedades y uso de ciertos fármacos. En pacientes geriátricos con insuficiencia renal, la dosis y frecuencia de la administración de sales de magnesio debe ser modificada según el grado de incapacidad funcional renal.

## **CONTRAINDICACIONES**

- [INSUFICIENCIA RENAL] grave (riesgo de hipermagnesemia).
- [BLOQUEO CARDIACO], [CARDIOPATIA ISQUEMICA].
- [MIASTENIA GRAVE].
- [COMA DIABETICO].
- [SINDROME DE CUSHING].

## **PRECAUCIONES**

- Deberá emplearse con precaución en pacientes con alteraciones del metabolismo del calcio.

## **9.7.2 CONDUCTASA 153.3 MG/5ML SOLUCION 150 ML.**

COMPOSICION

ACCION Y MECANISMO

FARMACOCINETICA

INDICACIONES

POSOLOGIA

INTERACCIONES

REACCIONES ADVERSAS

ADVERTENCIAS ESPECIALES

SOBREDOSIS

EMBARAZO

LACTANCIA

NIÑOS

ANCIANOS

CONTRAINDICACIONES

PRECAUCIONES

FECHA DE APROBACION/REVISION DE LA FICHA

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

ANALISIS CLINICOS

### **COMPOSICION POR 5 MILILITROS**

PIRIDOXINA , CETOGLUTARATO 153.30 MILIGRAMOS

SODIO,METABISULFITO (E-223) (EXCIPIENTE)

## **ACCION Y MECANISMO**

- [FACTOR VITAMINICO], [VITAMINA B]. Es una vitamina hidrosoluble, que se transforma en el organismo en sus formas activas piridoxal-fosfato, y en menor medida, en fosfato de piridoxamina. Estas formas participan como cofactores enzimáticos en numerosas reacciones bioquímicas implicadas en el metabolismo de las proteínas y aminoácidos, y en menor medida, en el de los lípidos y glúcidos. También participa en la síntesis de los ácidos nucleicos, de hemoglobina, y parece intervenir en la del GABA.

## **FARMACOCINETICA**

La piridoxina es un profármaco que debe activarse en el hígado, dando lugar a las formas activas piridoxal-5-fosfato (mayoritaria) y fosfato de piridoxamina.

Vía oral:

- Absorción: Se absorbe rápidamente por difusión pasiva en el yeyuno, y en menor medida en el íleon. La absorción disminuye en pacientes con síndrome de malabsorción.

- Distribución: No se une a proteínas plasmáticas, aunque el fosfato de piridoxal lo hace casi completamente. Su reservorio es el hígado, y en menor medida, el músculo y el cerebro. Atraviesa placenta, alcanzando concentraciones en feto 5 veces mayores que en la madre, y se excreta por leche.

- Metabolismo: Sufre metabolismo hepático dando lugar a ácido 4-piridóxico y otros metabolitos.

- Eliminación: Se elimina fundamentalmente por el hígado, aunque el exceso de piridoxamina absorbida se excreta inalterada con la orina. Los metabolitos se eliminan también por orina. La semivida de eliminación es de 15-20 días. Es eliminable mediante hemodiálisis.

## **INDICACIONES**

- [DEFICIT DE VITAMINA B6]. Prevención y tratamiento de carencias de vitamina B6, como en caso de dieta inadecuada, malabsorción intestinal, hipertiroidismo, estrés, infección prolongada o fiebre crónica, quemaduras. Tratamiento de cuadros debidos a la ausencia de vitamina B6, como anemia hipocrómica.
  
- [NAUSEAS] y [VOMITOS]. Tratamiento y prevención de [NAUSEAS Y VOMITOS DEL EMBARAZO] o [NAUSEAS Y VOMITOS POSTOPERATORIOS].
  
- [INTOXICACION ETILICA AGUDA].
  
- Trastornos neuromusculares. Tratamientos de patologías como [ENFERMEDAD DE PARKINSON], [PARKINSONISMO], [COREA] o [TEMBLOR] idiopático.
  
- [AGRANULOCITOSIS], [LEUCOPENIA].
  
- Trastornos por irradiaciones.
  
- Intoxicaciones por isoniazida. Tratamiento de efectos secundarios de naturaleza neurológica de la isoniazida.

## **POSOLOGIA**

### **DOSIFICACION:**

- Adultos, oral: 600-1200 mg/24 horas.
  
- Niños, oral: Las necesidades varían con la edad.

## NORMAS PARA LA CORRECTA ADMINISTRACION:

- Comprimidos y cápsulas: Se deben ingerir enteros, sin masticarlos, con la ayuda de un poco de líquido.

## INTERACCIONES

- Antiepilépticos (fenitoína, fenobarbital). Se ha observado en un estudio que la administración de dosis altas de piridoxina (80-200 mg diarios) podría producir disminuciones de los niveles séricos de fenitoína y fenobarbital de hasta el 50%, con el consiguiente riesgo de crisis convulsivas. Se desconoce el mecanismo de esta interacción, aunque podría deberse a una inducción del metabolismo de estos fármacos por parte de la piridoxina, que participaría como cofactor.

- Levodopa. Se han descrito casos clínicos de parkinsonismo en pacientes tratados con levodopa, y que recibían un suplemento de piridoxina. En algunos casos se han observado disminuciones de las concentraciones plasmáticas de levodopa de hasta un 70%. Este efecto podría deberse a un aumento de la degradación de la levodopa por la levo-d Descarboxilasa, ya que la piridoxina participa como cofactor de esta enzima. Se recomienda evitar esta interacción o, si fuese necesario un suplemento de piridoxina, administrar también un inhibidor de la dopa-d Descarboxilasa tal como la carbidopa.

## REACCIONES ADVERSAS

Los efectos adversos de la piridoxina son leves y transitorios. Las reacciones adversas más características son:

- Neurológicas/psicológicas. Se han descrito casos de [DEPENDENCIA] a piridoxina con dosis de 200 mg diarios administrados durante períodos superiores a 30 días. Pueden aparecer en raras ocasiones (<1%) casos de [NEUROPATIA SENSORIAL] cuando se administra piridoxina a altas dosis y

durante largos períodos de tiempo (2-6 g diarios durante 20-40 meses). Los síntomas de la neuropatía revierten tras suspender el tratamiento, aunque en ocasiones pueden durar hasta 6 meses.

En muy raras ocasiones, la administración intravenosa de grandes dosis de piridoxina se ha asociado a casos de [CONVULSIONES].

- Alérgicas/dermatológicas. Raramente (<1%) puede producir [REACCIONES HIPERSENSIBILIDAD].

### **ADVERTENCIAS ESPECIALES**

#### **CONSEJOS AL PACIENTE:**

- No se recomienda utilizar suplementos vitamínicos como sustitutivos de una dieta adecuada.
- No se ha evaluado la eficacia de la administración de dosis muy altas de vitaminas, por lo que no se recomienda superar las dosis recomendadas.

#### **CONSIDERACIONES ESPECIALES:**

- La deficiencia de piridoxina es rara y suele estar asociada a otras deficiencias vitamínicas.

### **SOBREDOSIS**

Síntomas: La administración de dosis mayores a 2 g diarios durante períodos superiores a 2 meses puede dar lugar a síndromes neuropáticos, que cursan con andar inestable, debilidad de las manos, parestesias y entumecimiento perioral, disminución de la sensibilidad a sensaciones como el tacto, la temperatura o la vibración.

Tratamiento: Se debe suspender la administración de piridoxina. El tratamiento será sintomático.

## **EMBARAZO**

Categoría A de la FDA (categoría C a dosis altas). La piridoxina atraviesa la placenta y alcanza concentraciones en el feto mayores que las maternas. Podría ser teratógena en animales a dosis altas, pero no hay estudios adecuados y bien controlados en humanos que así lo demuestren. La piridoxina, sola o en combinación con doxilamina, se ha utilizado para tratar los vómitos y náuseas durante el embarazo. Por otra parte, pueden ser necesarios suplementos de piridoxina durante el embarazo, ya que la deficiencia severa o un metabolismo anormal está relacionado con convulsiones fetales e infantiles y posiblemente con otros efectos. Por lo tanto, se acepta su uso.

No obstante, la utilización de piridoxina a dosis muy altas podría dar lugar a dependencia de piridoxina en el neonato.

## **LACTANCIA**

La piridoxina se excreta en leche de forma proporcional a la ingesta materna. Puede ser necesario en ocasiones administrar suplementos a madres lactantes, ya que una dieta pobre en piridoxina puede dar lugar en el niño a convulsiones. Por otra parte, la administración de dosis de 600 mg diarias parecen inhibir la lactancia. La Academia Americana de Pediatría considera a la piridoxina compatible con la lactancia.

## **NIÑOS**

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de la administración de piridoxina a dosis que superen las cantidades diarias recomendadas. Sin embargo, puede ser necesaria la administración de piridoxina en niños con dietas pobres en esta vitamina, para evitar la aparición de convulsiones intratables.

## **ANCIANOS**

No se esperan problemas específicos en ancianos.

## **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad a cualquier componente del medicamento.

## **PRECAUCIONES**

- Historial de dependencias. En ocasiones se han descrito casos de dependencia a piridoxina, cuando se utilizan dosis superiores a 200 mg diarios, por lo que se debe vigilar a pacientes con historial de dependencias.

## **ANALISIS CLINICOS**

- Urobilinógeno. Falsos positivos al usar el método de Ehrlich.

## **FECHA DE APROBACION/REVISION DE LA FICHA**

Enero. 2004.

## 9.8 AUTORIZACIONES DE ORGANISMOS OFICIALES PARA EL ENSAYO CLINICO.

### 9.8.1 AUTORIZACION DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO Y PRODUCTOS SANITARIOS.



DIRECCION DE LA  
AGENCIA ESPAÑOLA  
DE MEDICAMENTOS Y  
PRODUCTOS SANITARIOS

Referencia: MUH/CLIN

Fecha: 31/05/2005

#### RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN DEL ENSAYO CLINICO Nº EudraCT 2005-000737-38

**DESTINATARIO:** Dr. Rafael García López  
Urbanización El Mirador. Residencial Albor I, nº 13  
29600 Marbella  
Málaga  
España

Vista la solicitud formulada por **Dr. Rafael García López** para la realización del ensayo clínico número EudraCT 2005-000737-38 titulado "Nuevos enfoques terapéuticos para el Síndrome de Tourette en niños: Estudio fase II para conocer la eficacia y la seguridad del Magnesio y Vitamina B6 para el tratamiento del Síndrome de Tourette en niños", código de protocolo del promotor TS2005, cuyo promotor es **Dr. Rafael García López** se emite resolución a tenor de los siguientes

#### ANTECEDENTES DE HECHO

**PRIMERO:** Con fecha 04/04/2005 presenta solicitud de autorización de ensayo clínico.

**SEGUNDO:** Con fecha 25/05/2005 se han solicitado aclaraciones que han sido respondidas de forma satisfactoria con fecha 26/05/2005.

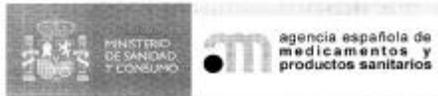
A estos antecedentes de hechos le son de aplicación los siguientes:

#### FUNDAMENTOS DE DERECHO:

**Único.** Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, modificada por la Ley 4/1999, de 13 de enero; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre de medidas fiscales, administrativas y de orden social; la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento; el Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 520/1999, de 26 de marzo, por el que se aprueba el Estatuto de la Agencia Española del Medicamento, y demás normas aplicables.

*[Handwritten signature]*

MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y CONSUMO  
Agencia española  
de medicamentos y  
productos sanitarios



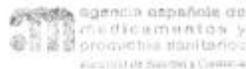
DIRECCIÓN DE LA  
AGENCIA ESPAÑOLA  
DE MEDICAMENTOS Y  
PRODUCTOS SANITARIOS

Así, del expediente se deduce que se cumplen los requisitos establecidos para su autorización de acuerdo con el Artículo 22 del Real Decreto 223/2004.

Por todo lo anteriormente expuesto la Directora de la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios en el ejercicio de sus competencias **RESUELVE:**

1º.- **AUTORIZAR** la realización de este ensayo clínico número EudraCT 2005-000737-38,

Contra esta Resolución, que pone fin a la vía administrativa, puede interponerse potestativamente Recurso de Reposición ante la Directora de la Agencia Española Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo de un mes, conforme a lo dispuesto en el artículo 116 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones públicas y del Procedimiento Administrativo Común, o interponerse Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses a contar desde el día siguiente a la recepción de la presente notificación, conforme a lo dispuesto en la Ley Reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa de 13 de julio de 1998, y sin perjuicio de cualquier otro recurso que pudiera interponerse.



Fdo.: Mª Val Díez Rodrigalvarez

MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y CONSUMO  
Agencia española  
medicamentos y  
productos sanitarios

## 9.8.2 AUTORIZACION DEL COMITÉ AUTONÓMICO DE ENSAYOS CLINICOS.

JUNTA DE ANDALUCIA

CONSEJERÍA DE SALUD  
Secretaría General de Calidad y Modernización  
Comité Autonómico de Ensayos Clínicos

### ACUERDO QUE SE EMITE CON RELACIÓN AL INFORME CONDICIONADO AL ENSAYO CLÍNICO CON MEDICAMENTOS 0023/05 ACORDADO EN LA SESIÓN CELEBRADA POR EL C.A.E.C. EL 22 DE FEBRERO DE 2005

Protocolo: 0023/05  
Promotor: RAFAEL GARCÍA LÓPEZ. E.P. HOSP. COSTA DEL SOL.  
Código: TS2005  
Título: Estudio fase II para conocer la eficacia y la seguridad del magnesio y vitamina B6 para el tratamiento del Síndrome de Tourette en niños.  
Acuerdo: **Informe Favorable**

Una vez solventados el Informe Condicionado emitido con fecha de 13/02/05, se procede a emitir el correspondiente Informe Favorable

Sevilla, 18 de abril de 2005

El Secretario del Comité Autonómico  
De Ensayos Clínicos

Fdo.: Antonio Velázquez Martínez

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD  
Secretaría General de Calidad y Modernización  
Comité Autónómico de Ensayos Clínicos

## DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

ANTONIO VELÁZQUEZ MARTÍNEZ, COMO SECRETARIO DEL COMITÉ AUTÓNOMICO DE ENSAYOS CLINICOS DE ANDALUCÍA

### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor RAFAEL GARCÍA LÓPEZ, E.P. HOSPITAL COSTA DEL SOL, para que se realice el Ensayo Clínico código de Protocolo del Promotor TS2005 y N° EUDRACT 2005-000737-38 titulado:

**Estudio fase II para conocer la eficacia y la seguridad del magnesio y vitamina B6 para el tratamiento del Síndrome de Tourette en niños**

(Versión del Protocolo, Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado: 12/01/2005).

con los fármacos **magnesio y vitamina b6** y considera que:

El ensayo se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero y las normas que lo desarrollan y su realización es pertinente.

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.

El seguro o la garantía financiera previstos son adecuados.

El procedimiento para obtener el consentimiento informado y el plan de reclutamiento de sujetos previstos son adecuados, así como las compensaciones previstas para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

La capacidad del investigador y sus colaboradores y las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por tanto, este Comité Autónómico como **comité de referencia**, habiendo tenido en cuenta los dictámenes de todos los CEICs implicados acepta que dicho ensayo clínico, y sus Enmiendas correspondientes, sea realizado en los centros siguientes por los investigadores principales que se relacionan a continuación

C. Desarrollo	Investigador Principal	CEIC correspondiente
E.P. hospital Costa del Sol	Rafael García López	CAEC
E.P. hospital Costa del Sol	Julio Romero González	CAEC
E.P. hospital Costa del Sol	Emilio Perea Milla López	CAEC

Lo que firmo en Sevilla, a dieciocho de abril de dos mil cinco

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio Arena 1. Apdo. Correos 12.111. 41000 Sevilla  
Teléf. 95 500 65 56. Fax 95 500 66 84