

Tres casos de síndrome de Gilles de la Tourette tratados con olanzapina

M. T. de Lucas Taracena^a y F. Montañés Rada^b.

^a Servicios de Salud Mental Usera. Comunidad de Madrid. ^b Fundación Hospital Alcorcón. INSALUD. Madrid.

Olanzapine in Tourette's syndrome: a report of three cases

Resumen

Presentamos tres casos de síndrome de Gilles de la Tourette previamente no tratados con neurolépticos o bien resistentes a ellos, que fueron tratados con dosis bajas de olanzapina (2,5-10 mg/día). Se logró una gran reducción en la sintomatología de tics y la adaptación social y como efectos adversos sólo hubo sedación leve con escaso aumento de peso.

Palabras clave: Tourette, olanzapina, tics, neuroléptico, niños, adolescentes.

Summary

We report three cases of Tourette syndrome, that were antipsychotic-naïve or non-respondant to other drugs. They were treated with low doses of olanzapine (2.5 mg to 10 mg daily). They reached an important reduction in tic symptoms and social adaptation. The only side effects were mild sedation and weight gain.

Key words: Tourette's disorder, olanzapine, tic, antipsychotic, children, adolescents.

El síndrome de Gilles de la Tourette es un trastorno crónico que puede interferir gravemente en la adaptación escolar y social de niños y adolescentes, en especial si se asocia a otros problemas, tales como trastornos depresivos o trastorno obsesivo-compulsivo (TOC). La eficacia de métodos conductuales es bastante baja y los fármacos más utilizados (neurolépticos típicos: haloperidol, pimocida) no siempre se toleran bien: síntomas extrapiramidales (SEP), sedación, distonías, etc. Tampoco los ansiolíticos (benzodiacepinas, relajación) logran en general mejorías mantenidas en el tiempo¹.

CASOS CLÍNICOS

Caso A

Varón de 13 años con antecedentes personales de retraso escolar y obesidad. Respecto a los antecedentes familiares destaca la compulsión de tocar objetos en su hermana y retraso mental leve en un tío materno. A los 7 años inicia un cuadro de tics en párpados, cabeza y cues-

llo, brazos y muñecas; y tics fonatorios (vocalizaciones tipo jaak interrumpiendo frases o palabras, carraspeo, palilalia, ecolalia y coprolalia). En total presenta unos 60-70 tics diarios, en oleadas de hasta 15 minutos. El paciente está muy discapacitado por tener baja autoestima y desesperanza ante el curso crónico del problema, por evitar situaciones sociales y por la sobreprotección materna. Presenta también obsesiones de daño a sí mismo o a familiares y compulsiones de tocar muebles, abrir y cerrar puertas y cortinas, besar los santos o repasar escritos. La exploración neurológica y diversas pruebas (tomografía axial computarizada [TAC], resonancia magnética nuclear [RMN], electroencefalograma [EEG], hemograma, bioquímica, inmunología, hormonas tiroideas) son normales. Se realizan los diagnósticos de síndrome de Gilles de la Tourette y TOC. Su TOC responde bien a dosis de 100 mg/día de sertralina, pero frente a los tics la mayoría de los tratamientos fracasan. Desde el inicio del tratamiento dos años antes recibe haloperidol, hasta 0,6 mg/día, que se suspende por acatisia e insomnio, y sulpiride en dosis de 150 mg/día, que se suspende por ineficacia (aunque se tolera bien). Con cloracepato dipotásico se logran mejorías tardías (meses), cortas y moderadas, con recaída al reducir la dosis o suspender el fármaco. Tampoco son eficaces la psicoterapia de apoyo ni el entrenamiento conductual; y la relajación (entrenamiento autógeno) sólo reduce temporalmente los tics. Iniciamos tratamiento con olanzapina con dosis de 5 mg/día y a las 4 semanas de tratamiento se ha logrado una desaparición

CORRESPONDENCIA:

M. T. de Lucas Taracena.
C/ Melilla 29 B, 11 A.
28005 Madrid.

del 80% de los tics, tanto en número como intensidad, sin efectos adversos salvo sedación los dos primeros días de tratamiento. La mejoría se mantiene en el seguimiento de un año y también mejoran secundariamente la adaptación personal y social del paciente.

Caso B

Varón de 17 años sin antecedentes familiares y con antecedentes de enuresis hasta los 6 años, somnolientos y pesadillas hasta los 8 años y dislexia a los 10 años. Desde los 4 años presenta diariamente y en oleadas tics motores en ojos, boca, brazos y piernas, e impulsos en sacudidas de tocar objetos: muebles, su ropa o sus zapatos; así como tics vocales (gruñidos, coprolalia). En total unos 60 tics diarios, en sacudidas de hasta 10 minutos. A los 10 años había sido tratado con carbamazepina, sin éxito. Se practicaron pruebas analíticas y diversos EEG que fueron normales. Se realiza un diagnóstico de síndrome de Gilles de la Tourette y se descartan otros trastornos psiquiátricos (TOC, trastorno intelectual o del aprendizaje, etc.) salvo un estado depresivo-ansioso secundario (con irritabilidad, disforia, aislamiento, etc.). En cuanto a personalidad presenta rasgos evitativos y esquizoides en los tests realizados (CAT e IPDE). Se inicia un tratamiento con olanzapina 10 mg/día, mejorando ya a las dos semanas la intensidad y la frecuencia de los tics (desaparecen en un 90%) y siendo capaz de evitar hacerlos en público, con menor tensión. También mejora su adaptación social (compatibilizando los estudios con un trabajo de frutero en un centro comercial). Como efecto adverso únicamente aparece sedación matutina, por lo que se reduce la dosis a 7,5 mg/día a los dos meses de tratamiento que hace desaparecer la sedación, manteniéndose la mejoría en el seguimiento a 6 meses.

Caso C

Varón de 9 años sin antecedentes personales y con antecedentes de toxicomanía en el padre y tics motores en un tío materno. Presenta desde los 6 años tics motores: tocarse la nariz, abrir y cerrar la boca, contraer músculos abdominales, brazos y piernas; y tics vocales (carraqueo, sin coprolalia), globalmente son unos 40-50 tics diarios, en oleadas de unos 10-15 minutos. Se descarta organicidad mediante analíticas y EEG. Realizamos un diagnóstico de síndrome de Gilles de la Tourette sin apreciar otra psicopatología añadida. Se inicia un tratamiento con olanzapina 2,5 mg/día, reduciéndose los tics en un 80% y siendo capaz de no realizarlos en clase. Se aumenta la dosis a 5 mg/día buscando una mayor mejoría, sin conseguirlo. La mejoría lograda se mantiene en el seguimiento de 4 meses. No aparecen efectos adversos, salvo un aumento de peso (5 kg en 4 meses) que es difícil de tratar debido a malos hábitos dietéticos previos (consumo excesivo de fritos).

DISCUSIÓN

Los casos expuestos comparten varios aspectos característicos del síndrome de Gilles de la Tourette. Todos los casos son varones. Hay en todos ellos antecedentes familiares de problemas de tics o TOC. Asimismo el trastorno se inicia siempre en la primera infancia, con largo tiempo de evolución de los síntomas. En relación con esto último, también destaca la mala experiencia en el tratamiento del problema, con resistencia a muchos fármacos en el primer caso, y con un diagnóstico antiguo desafortunado y (de forma coherente) mala respuesta al tratamiento pautado en el segundo caso. Del mismo modo que sucede en el caso de Karam-Hage y Ghaziuddin², tratado incluso con psicoestimulantes pese a no existir síntoma alguno de hiperactividad. Nosotros creemos que es primordial realizar un diagnóstico adecuado del síndrome y de los problemas que lo pueden acompañar (TOC, hiperactividad, retraso mental, etc.), para poder realizar un tratamiento eficaz, incluso diferenciando el síndrome de Tourette de trastornos similares como los tics, que no han de tener necesariamente igual respuesta.

También hay en los tres casos que exponemos una problemática secundaria a los síntomas motores crónicos del trastorno, y que se concreta en una mala adaptación al medio escolar y social, con respuestas de evitación, ansiedad, irritabilidad, ingesta excesiva, etc. Creemos que en estos casos en que unos síntomas motores originan rechazo por parte del entorno, es algo arriesgado usar fármacos neurolépticos clásicos, como el haloperidol y la pimocida, que son de eficacia comprobada³ pero tienen un riesgo elevado de producir como efectos adversos nuevos síntomas motores (disonías, discinesias, SEP) que perpetúen el rechazo y el sufrimiento del paciente, máxime cuando en los últimos tiempos están surgiendo publicaciones que narran la eficacia de los nuevos neurolépticos atípicos, como risperidona y olanzapina, con escasos efectos adversos a nivel motor. Por otro lado, parece que los pacientes con síndrome de Tourette podrían ser más sensibles a estos efectos secundarios que otros sujetos⁴.

Respecto a lo anterior, el primer neuroléptico atípico usado en Gilles de la Tourette fue la risperidona. Ya en los primeros estudios con risperidona, en menores con esquizofrenia y trastornos generalizados del desarrollo, y que suponen un total de más de 200 casos⁵, se señaló un potencial elevado para producir galactorrea y SEP, sobre todo si la dosis final era alta o el escalado de dosis rápido. Tampoco se cumplieron del todo las previsiones de que el fármaco fuera idóneo para los escolares, dada su baja afinidad por receptores de histamina y acetilcolina (comparando, por ejemplo, con olanzapina): hubo sedación o aumento de peso en un número importante de casos. En cuanto a los sujetos con Gilles de la Tourette tratados con risperidona⁶⁻⁹, se encontró una tolerancia mediocre: de los 51 casos tuvieron sedación 7, acatisia y agitación 4, distonía y cefaleas 2, mareos 6, trastornos eyaculatorios 3 y ginecomastia uno. Además, un

70% de los sujetos eran adultos, tomando dosis menores de 3 mg/día, y por otro lado, la buena eficacia señalada en estos estudios no surge en el estudio retrospectivo de Robertson et al¹⁰.

Hay pocos casos descritos de Gilles de la Tourette tratados con olanzapina, pero la tendencia a publicar casos ha ido *in crescendo*. Se han publicado dos informes de caso único^{2,11} y un informe¹² de tres casos (al parecer dos con tics crónicos y uno con síndrome de Tourette). También se ha publicado un estudio abierto con 14 casos¹³ y un estudio doble-ciego cruzado de olanzapina frente a pimocida a dosis bajas¹⁴. En el estudio abierto, que incluyó a 14 sujetos con una edad media de 32 años, se usó olanzapina en dosis media de 15 mg/día durante 6 semanas lográndose mejoría significativa en los tics y la impresión clínica global. El estudio doble-ciego se hizo sólo con 4 pacientes de 19-40 años, comparando olanzapina (5 y 10 mg/día) y pimocida (2 y 4 mg/día) durante 52 semanas, y se observó una reducción significativamente mayor de los tics con 10 mg/día de olanzapina que con 5 mg/día de olanzapina o con 2 ó 4 mg/día de pimocida, y con menores efectos adversos al usar olanzapina (sólo mareo en un paciente, frente a acatisia y somnolencia en tres pacientes usando pimocida); de modo que al final del ensayo todos los pacientes optaron por olanzapina. Lo más curioso en dichos casos, así como sucede en los tres casos que exponemos nosotros, es que a pesar de su perfil farmacodinámico hay pocos efectos adversos llamativos, salvo siendo leves la sedación^{2,13} o el aumento de apetito^{2,12,13}, que no parecen interferir de modo significativo en el funcionamiento del paciente. Esto podría explicarse por el uso de dosis bajas, ya que los informes de sedación o aumento de peso importantes, dispepsia, cefaleas, agitación, hepatitis, etc. se concentran en sujetos (esquizofrénicos o autistas) tratados con dosis de unos 20 mg/día¹⁵. Respecto a SEP, en general no aparecieron y sólo se describió temblor leve en un sujeto autista tratado con 80 mg/día¹⁶. Esto podría deberse a una mayor selectividad sobre receptores dopaminérgicos prefrontales⁹.

Una limitación de nuestro estudio, comparado con los ya citados de olanzapina en síndrome de Tourette es que no existe una escala validada en español que valore la gravedad, por lo que tuvimos que cuantificar la frecuencia y la intensidad de los tics sólo en su aspecto puramente numérico (tics/día) o analógico (puntuación de 0-10 puntos), valorando el cambio porcentualmente. Sin embargo, la alta eficacia observada en los tres casos con esta metodología permite que sea considerada la utilidad clínica del fármaco.

No conocemos casos de Gilles de la Tourette tratados con quetiapina, y los datos de que disponemos en otras indicaciones son confusos. Mientras que quetiapina (200-400 mg/día) fue muy eficaz y bien tolerado en menores psicóticos¹⁷; en un estudio en autistas¹⁸ con dosis medias de 225 mg/día empeoraron clínicamente y hubo efectos adversos graves (crisis comicial, sedación importante, activación conductual, acatisia, aumento de apetito y peso) que motivaron abandono del estudio.

También hay que destacar que la única publicación de ziprasidona en niños y adolescentes es precisamente en casos de Gilles de la Tourette¹⁹. Fue un estudio doble ciego controlado con placebo, de 8 semanas, con 28 pacientes de 7-17 años, de modo que los 16 casos que recibieron el tratamiento (a dosis medias de 28,2 mg/día) mejoraron más que los tratados con placebo, en severidad global de los tics y en frecuencia y número total de tics; como efecto adverso sólo apareció sedación inicial de carácter leve. Con esta carta de presentación es lógica la expectación por su aprobación en nuestro país para comprobar clínicamente su eficacia en este trastorno.

Por tanto, y como conclusión, proponemos el uso de olanzapina en casos de síndrome de Gilles de la Tourette refractarios o con mala tolerancia a otros fármacos, dada la eficacia clínica y buena tolerancia del fármaco en los casos expuestos. Sería conveniente plantearse si puede ser usado de primera elección, dado el riesgo de SEP con neurolépticos clásicos. Para ello, finalmente, creemos necesario investigar su eficacia en muestras mayores así como en diferentes subtipos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mardomingo MJ. Psiquiatría del niño y del adolescente. Madrid: Díaz de Santos; 1994.
2. Karam-Hage M, Ghaziuddin N. Olanzapine in Tourette's disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39(2):139.
3. Shapiro ES, Shapiro AK, Fulop G, P-Hubbard M, Mandeli J, Nordie J, Phillips RA. Controlled study of haloperidol, pimozide, and placebo for the treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:722.
4. Bruun RD. Gilles de la Tourette syndrome: an overview of clinical experience. *J Am Acad Child Psychiatry* 1984;23:126-33.
5. De Lucas Taracena MT, Rodríguez Ramos P. Nuevos antipsicóticos en psicosis y trastornos profundos del desarrollo. *Rev Esp Psiquiatr Inf* 2001; (en prensa).
6. Stamenkovic M, Aschauer HN, Kasper S. Risperidone for Tourette's syndrome. *Lancet* 1994;344:1577-8.
7. Van der Linden C, Bruggeman R, Thee van Woerkom CAM. Serotonin-dopamine antagonist and Gilles de la Tourette's syndrome: an open pilot dose-titration study with risperidone. *Mov Disord* 1994;9:687-8.
8. Shulman LM, Singer C, Weiner WJ. Risperidone in Gilles de la Tourette syndrome. *Neurology* 1995;45:1419.
9. Bruun RD, Budman CL. Risperidone as a treatment for Tourette's syndrome. *J Clin Psychiatry* 1996;57:29-31.
10. Robertson MM, Scull DA, Eapen V, Trimble MR. Risperidone in the treatment of Tourette syndrome: a retrospective case note study. *J Psychopharmacol* 1996;10:317-20.
11. Bhadrinath BR. Olanzapine in Tourette syndrome. *Br J Psychiatry* 1998;172:366.

12. Bengi-Semerici Z. Olanzapine in Tourette's disorder (letter). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39(2):140.
13. Stamenkovic M, Schindler SD, Aschauer HN, de Zwaan M, Willinger U, Resinger E, et al. Effective open-label treatment of Tourette's disorder with olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15(1):23-8.
14. Onofrij M, Paci C, D'Andrea Matteo G, Toma L. Olanzapine in severe Gilles de la Tourette syndrome: a 52-week double-blind cross-over study vs. low-dose pimozide. *J Neurol* 2000; 247: 443-6.
15. Kumra S, Jacobsen LK, Lenane M, Karp BI, Frazier JA, Smith AK, et al. Childhood-onset schizophrenia: an open label study of olanzapine in adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37(4): 377-85.
16. Heimann SW. High-dose olanzapine in an adolescent. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38(5):496-8.
17. McConville B, Arvanitis LA, Wong J, Yeh C, Wilkinson L, Chaney R, et al. Pharmacokinetics, tolerability and clinical effectiveness of quetiapine fumarate in adolescents with selected psychotic disorders. Poster presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Toronto, May 30-June 4, 1998.
18. Martin A, Koenig K, Scahill L, Bregman J. Open-label quetiapine in the treatment of children and adolescents with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1999;9(2):99-107.
19. 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;39:292-9.