

ORIGINALES BREVES

Estudio piloto sin grupo control sobre el tratamiento con magnesio y vitamina B₆ del síndrome de Gilles de la Tourette en niños



Rafael García-López^a, Julio Romero-González^b, Emilio Perea-Milla^c, César Ruiz-García^d, Francisco Rivas Ruiz^c y Mariano de las Mulas Béjar^e

^aDepartamento de Anestesia y Reanimación. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga.

^bDepartamento de Pediatría. Hospital Materno-Infantil. Granada.

^cUnidad de Apoyo a la Investigación. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga.

^dDepartamento de Pediatría. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga.

^eDepartamento de Anestesia y Reanimación. Hospital Virgen Macarena. Sevilla. España.

FUNDAMENTO Y OBJETIVO: Estudiar la efectividad y seguridad de soluciones orales de magnesio y vitamina B₆ para disminuir los síntomas durante las exacerbaciones clínicas en niños de entre 7 y 14 años con síndrome de Gilles de la Tourette (SGT). Determinar la mejoría en la puntuación y su desviación estándar para estimar el tamaño muestral de futuros ensayos con grupo control.

PACIENTES Y MÉTODO: El tratamiento estudiado se administró a niños diagnosticados de SGT de acuerdo con el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, cuarta edición, durante una exacerbación clínica. La clínica se cuantificó mediante la Yale Global Tics Severity Scale (YGTSS) a los 0; 15; 30; 60, y 90 días de tratamiento.

RESULTADOS: La puntuación de los tics pasó de 26,7 (inicio) a 12,9 (a los 90 días de tratamiento) y la puntuación total de la YGTSS pasó de 58,1 a 18,8. Estos resultados fueron estadísticamente significativos. Con respecto a la aplicación o no de tratamiento convencional, no observamos diferencias significativas en los resultados obtenidos. No se registraron efectos secundarios.

CONCLUSIONES: El tratamiento analizado es seguro y efectivo para reducir los síntomas del SGT en niños. Es necesario realizar estudios con un grupo control y diferentes dosis de fármacos para confirmar estos resultados.

Palabras clave: Síndrome de Gilles de la Tourette. Tics. Tratamiento. Magnesio. Vitamina B₆.

An open study evaluating the efficacy and security of magnesium and vitamin B₆ as a treatment of Tourette syndrome in children

BACKGROUND AND OBJECTIVE: We intended to ascertain the effectiveness and safety of oral solutions of magnesium and vitamin B₆ in alleviating the symptoms emerged during clinical exacerbations in children aged 7-14

Correspondencia: Dr. R. García-López. Departamento de Anestesia y Reanimación. Hospital Costa del Sol. Autovía A-7, km 187. 29603 Marbella. Málaga. España. Correo electrónico: drgarcia.anest@telefonica.net

Recibido el 5-2-2008; aceptado para su publicación el 14-5-2008.

years suffering from Tourette syndrome (TS). We also aimed to determine the mean and the standard deviation of such an improvement in order to estimate sample sizes in future assays with a control group.

PATIENTS AND METHOD: The treatment under investigation was administered to children diagnosed with TS, in accordance with Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition -IV, under conditions of clinical exacerbation. The effects were scored on the Yale Global Tics Severity Scale (YGTSS) at 0; 15; 30, 60, and 90 days.

RESULTS: The total tics score decreased from 26.7 (t0) to 12.9 (t4) and the total effect on the YGTSS was a reduction from 58.1 to 18.8. Both results were statistically significant. With respect to the application of conventional treatment or otherwise, no significant differences were observed. No side effects were seen.

CONCLUSIONS: The treatment assayed is safe and effective in reducing the harmful effects of TS in children. Further studies are needed, with a control group, and evaluation of different doses of the drugs.

Key words: Tourette syndrome. Tics. Therapy. Magnesium. Vitamin B₆.

El síndrome de Gilles de la Tourette (SGT) es un trastorno neurológico que se caracteriza por la presencia de tics motores, fónicos y ocasionalmente enfermedad comórbida grave, así como por una evolución natural de remisiones y exacerbaciones. Su prevalencia es de 4-5 casos por cada 10.000 personas y puede llegar a 5-30 casos por cada 10.000 niños. Se ha identificado en todas las razas y estratos sociales por igual. Predomina en varones sobre las mujeres en una proporción de 3:1, aunque, si se considera en las mujeres la enfermedad obsesiva equiparable al SGT en los varones, la prevalencia en ambos sexos se iguala. 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^{1,2}.

Se ha empleado un amplio arsenal terapéutico para el tratamiento del SGT. En la

década de 1960 se descubrió que los síntomas de la enfermedad mejoraban con el empleo del haloperidol. Posteriormente se han incorporado a la literatura médica múltiples fármacos que mejoran los tics del SGT, fundamentalmente neurolepticos, pero también antiepilépticos, benzodiacepinas y otros fármacos. Actualmente la Food and Drug Administration autoriza para esta indicación el haloperidol y la pimocida. En Europa se utiliza un arsenal terapéutico más amplio que incluye neurolepticos atípicos (risperidona, ciprasidona), benzodiacepinas (clonacepam) y antiepilépticos (levetiracetam). El haloperidol es un fármaco potente y efectivo, pero produce tolerancia en poco tiempo, tiene importantes efectos secundarios que limitan la vida personal y escolar del niño (sedación, disforia), y existe la posibilidad de que el paciente desarrolle discinesia tardía tras un tratamiento prolongado³. La pimocida se considera más efectiva y con menos efectos secundarios que el haloperidol, aunque tiene efectos sobre la conducción cardíaca que pueden llegar a ser graves⁴. Tampoco los neurolepticos atípicos carecen de graves efectos secundarios, ya que pueden inducir alteraciones del ritmo cardíaco al modificar los intervalos PR y QT⁵.

Los ensayos clínicos realizados en niños con SGT son insuficientes y se ha señalado la necesidad de buscar nuevos tratamientos, más efectivos y con menos efectos secundarios. Comunicaciones esporádicas han apuntado una disminución de los síntomas del SGT en niños que tomaban complejos multivitamínicos que contenían magnesio y vitamina B₆⁶. El magnesio es un oligoelemento con importantes funciones en el metabolismo energético, en la activación de numerosas enzimas y en la regulación del paso de iones a través de las membranas celulares, produce relajación neuromuscular y es antiaritmico. Su déficit se relaciona con hiperexcitabilidad muscular y se ve agravado por la deficiencia de vitamina

B₆, que a su vez desempeña un papel relevante en la síntesis de la dopamina y tiene importantes interacciones con el sistema dopaminérgico^{6,8}. El propósito del estudio ha sido conocer la eficacia y seguridad del magnesio y la vitamina B₆ por vía oral para reducir los tics motores y fónicos en niños que se encontraban en período de exacerbación clínica del SGT. Además, se pretende conocer la variabilidad, en términos de mejoría sintomática, esperable para la estimación de tamaños muestrales en futuros ensayos con grupo control.

Pacientes y método

Este estudio se ha realizado de acuerdo con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ensayos Clínicos de la Junta de Andalucía y del Hospital Costa del Sol (Marbella, Málaga). En un ensayo clínico de fase II se estudió la efectividad y seguridad de soluciones de magnesio (pidolato magnésico) a dosis de 0,5 mEq/kg (2 g/5 ml en solución de 100 ml) y vitamina B₆ (cetogluturato de piridoxina) a dosis de 2 mg/kg (153,3 mg/5 ml en solución de 150 ml) para reducir los tics motores y fónicos, así como la enfermedad comórbida, de niños de entre 7 y 14 años diagnosticados de SGT. Estas dosis se mantuvieron durante todo el ensayo.

Los niños incluidos cumplían los criterios diagnósticos del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, cuarta edición (DSM-IV), y entraban en el ensayo al presentar una exacerbación clínica, definida como una puntuación mayor o igual a 40 en la Yale Global Tics Severity Scale (YGTSS)⁹. La valoración de la YGTSS hacía referencia a los síntomas presentados en la última semana y se obtenía de los niños y padres. Los criterios de exclusión fueron la presencia de enfermedad comórbida grave no controlada, autismo, alergia a los salicilatos, insuficiencia renal aguda, bloqueo cardíaco, cardiopatía isquémica, miastenia gravis o síndrome de Cushing. Se obtuvo el consentimiento informado de los padres. Se mantuvo la medicación crónica sin modificar su dosificación por motivos éticos. El tratamiento se administró por vía oral de forma ambulatoria.

El tamaño muestral, predeterminado para detectar una diferencia media mínima (desviación estándar) del 25% (12%) en la YGTSS, fue de 10 pacientes. La evolución clínica se evaluó en el momento de la inclusión en el ensayo (t0) y a los 15; 30; 60, y 90 días (t1, t2, t3 y t4, respectivamente). Se indagó la presencia de efectos secundarios como diarrea o sedación excesiva. Se evaluaron las puntuaciones totales en la YGTSS y en sus diferentes subescalas.

Análisis estadístico

Se compararon las puntuaciones inicial (t0) y final (t4) mediante el test de rangos con signo de Wilcoxon para datos emparejados. A fin de analizar la evolución de las puntuaciones a lo largo del tiempo se aplicó el test de Friedman para medidas repetidas, y los valores de p inferiores a 0,05 se consideraron significativos. Por último, mediante el test de la U de Mann-Whitney para datos independientes se comparó la diferencia de puntuación global de la YGTSS entre t0 y t4 de forma estratificada según existencia o no tratamiento con neurolépticos asociado al tratamiento analizado.

Resultados

De los 21 niños seleccionados para su posible participación en el ensayo por reunir los criterios de inclusión, 11 presentaron una exacerbación clínica que permitió su entrada en el grupo de estudio; los demás permanecieron oligosintomáticos y no fueron estudiados.

Tras comenzar el estudio, en el t1, se excluyó a un paciente que fue remitido a tratamiento con neurolépticos dada la gravedad de los síntomas, por motivos éticos, de acuerdo con el protocolo del ensayo y los padres. De los 10 pacientes estudiados, 9 eran varones. La edad media (desviación estándar) era de 11 (2) años. De acuerdo con la historia clínica, 2 niños presentaban trastorno por déficit de atención-hiperactividad, 3 trastorno obsesivo-compulsivo y 2 ambos cuadros. El 60% de los niños tomaba algún tratamiento médico para el cuadro (neurolépticos o clonacepam) al inicio del ensayo y su puntuación media en la YGTSS era de 61 (12,8), mientras que en los niños que no recibían tratamiento para el cuadro dicha puntuación era de 63,0 (20,0). Encontramos un descenso estadísticamente significativo en la puntuación total de la YGTSS y en todas las subescalas estudiadas (tabla 1). La puntuación total de los tics pasó de 26,7 (t0) a 12,9 (t4), y la puntuación total de la YGTSS, de 58,1 a 18,6; es decir, la media de mejoría en la YGTSS fue de 39,5 (13,99). El descenso en la puntuación total de la YGTSS no presentó diferencias estadísticamente significativas entre los que recibieron tratamiento convencional junto al experimental y los que recibieron únicamente el experimental en ninguno de los períodos de estudio (fig. 1). Por lo que se refiere a la seguridad, no aparecieron efectos secundarios ni tóxicos.

Discusión

El tratamiento con vitamina B₆ y magnesio ha resultado eficaz y seguro en la disminución de los tics tanto motores como fónicos y la discapacidad de los niños diagnosticados de SGT. Los pacientes quedaron oligosintomáticos (< 10 puntos en la YGTSS), con diferencias estadísticamente significativas, y no presentaron efectos secundarios.

No conocemos estudios similares al aquí presentado y, en general, los ensayos en niños y en enfermedades raras son poco frecuentes. Este estudio se realizó sin grupo control por no haber estudios previos comparables y por tratarse de una enfermedad rara. Debemos aceptar la posible existencia en nuestro estudio de un efecto placebo y serán necesarios futuros estudios con grupo control y mayor tamaño muestral para dilucidarlo. Otra posible limitación es que la remisión de los síntomas se debiera a la evolución natural del cuadro; sin embargo, éste no había sido el comportamiento previo del cuadro en los niños estudiados. No se planteó un período de lavado de la medicación crónica en los niños que estaban

medicados y se mantuvo el tratamiento con las mismas dosis por motivos éticos. Cuatro niños no tomaban ninguna medicación para el cuadro y sólo recibieron la medicación analizada. Su mejoría clínica fue similar a la de los pacientes que tomaban otra medicación. Estas dificultades deben ser eliminadas en el futuro por estudios más amplios.

Otra dificultad añadida es la heterogeneidad de la presentación clínica del SGT, su evolución en exacerbaciones y remisiones, y su diferente penetrancia individual. Habitualmente es la enfermedad comórbida la que determina la gravedad del cuadro. Por ello buscamos un grupo de pacientes homogéneo en edad y sintomatología.

Los efectos esperados pueden explicarse por el efecto del magnesio en la reducción de la actividad excitatoria del sistema nervioso central, al inhibir los receptores N-metil-D-aspartato del glutamato y la sustancia P, y favorecer el metabolismo de las quinureninas, cuya acumulación resulta neurotóxica. Además, produce una estabilización de las membranas celulares, lo que da lugar a una reducción general de la excitabilidad celular y sedación⁶. La administración de vitamina B₆ puede modular la liberación de dopamina⁸.

Ensayos clínicos y controlados con fármacos como la risperidona o la clonidina han mostrado su efectividad en el tratamiento del SGT, pero con descensos menores en la puntuación de la YGTSS que el nuestro¹⁰.

El similar descenso de la puntuación de los pacientes, tomaran o no medicación convencional, hace pensar que el posible efecto podría ser independiente, sin la existencia de sinergias, pero la muestra es pequeña para determinarlo.

El tratamiento aquí analizado es efectivo y seguro para reducir los síntomas del SGT en niños. Pensamos que nuestro estudio es importante porque abre un nuevo enfoque terapéutico para el cuadro. Sin embargo, para confirmar el resultado es necesaria la realización de ensayos con mayor tamaño muestral y grupo control, así como con diferentes dosis y combinaciones de fármacos.

Agradecimiento

Queremos dar las gracias a la Asociación Andaluza de Síndrome de Tourette y Trastornos Asociados y al Hospital Costa del Sol por su ayuda.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jankovic J. Tourette's syndrome. *N Engl J Med*. 2001;345:1184-92.
2. Leckman JF, Cohen DJ, Goetz CG, Jankovic J. Tourette syndrome: pieces of the puzzle. *Adv Neurol*. 2001;85:369-90.

3. Sandor P. Pharmacological management of tics in patients with TS. *J Psychosom Res.* 2003;55:41-8.
4. 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;6:255-60.
5. 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;19:205-6.
6. 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;58:47-60.
7. Touyz R. Magnesium in clinical medicine. *Front Biosci.* 2004;9:1278-93.
8. Tang FI, Wei IL. Vitamin B-6 deficiency prolongs the time course of evoked dopamine release from rat striatum. *J Nutr.* 2004;134:3350-4.
9. 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;28:566-73.
10. 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;41:330-6.

Fig. 1. Evolución de la puntuación total de la Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) en los grupos experimental y experimental más convencional. t0: inicio; t1: 15 días; t2: 30 días; t3: 60 días; t4: 90 días. t0, p = 0,92; t4, p = 0,61.

TABLA 1

Efectividad del tratamiento: evolución de los ítems de la Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) durante el período de estudio, desde t0 (inicio) hasta t4 (final)

Ítems	t0 (inicio)	t1 (15 días)	t2 (30 días)	t3 (60 días)	t4 (90 días)	p ^a	p ^b
Tics motores	17,50 (4,20)	10,40 (5,21)	8,60 (6,55)	9,1 (5,90)	8,2 (6,20)	0,012	< 0,001
Tics fónicos	9,10 (6,76)	5,90 (6,52)	5,40 (7,50)	4,00 (6,04)	4,30 (6,91)	0,024	0,03
Tics totales	26,70 (7,40)	16,30 (9,88)	14,00 (11,75)	13,30 (10,00)	12,90 (11,02)	0,011	0,004
Discapacidad	31,00 (7,38)	13,40 (6,40)	8,00 (7,89)	10,00 (10,54)	5,7 (6,86)	0,005	< 0,001
YGTSS	58,10 (12,56)	31,30 (17,35)	22,00 (18,74)	23,30 (17,83)	18,60 (16,48)	0,005	< 0,001

Se indican las puntuaciones medias (desviación estándar). ^aWilcoxon: t0 – t4; ^bFriedman: medidas repetidas.

