

Tetrabenazina en los trastornos del movimiento

M. Martín-Carrasco

Introducción. La tetrabenazina es un fármaco que actúa a través de la depleción presináptica de dopamina y otras monoaminas (serotonina, noradrenalina) en el sistema nervioso central. Su utilidad clínica se centra en los trastornos del movimiento de tipo hiperkinético, sin exhibir el potencial de efectos secundarios de otros agentes antidopaminérgicos como los antipsicóticos. **Desarrollo.** En el presente artículo se lleva a cabo una revisión de los datos existentes sobre las características farmacológicas, la eficacia clínica y la seguridad de esta sustancia. **Conclusión.** La tetrabenazina es una opción terapéutica preferente en el tratamiento del corea asociado a la enfermedad de Huntington, la discinesia tardía y el síndrome de Gilles de la Tourette, y manifiesta una buena tolerancia y seguridad, aunque es fundamental para su uso un ajuste individualizado de la dosis.

Palabras clave. Corea. Discinesia tardía. Huntington. Síndrome de Tourette. Tetrabenazina. Trastornos del movimiento.

Tetrabenazine in movement disorders

Introduction. Tetrabenazine depletes presynaptic dopamine and other monoamines (serotonin, noradrenalin) in central nervous system. It has been found to be beneficial in hyperkinetic movement disorders without carrying the potential of extrapyramidal side effects which are characteristic of other antidopaminergic agents, such as antipsychotic drugs. **Development.** In this article, current knowledge on the use of tetrabenazine is summarized, and, specifically, conclusions are drawn about its efficacy and safety. **Conclusion.** Tetrabenazine appears to be an excellent therapeutic option for reducing chorea associated with Huntington's disease, tics associated with Tourette's syndrome and tardive dyskinesia,

and overall it is safe and well tolerated, although it requires a carefully individualized adjusted dosage.

Key words. Chorea. Huntington. Movement disorders. Tardive dyskinesia. Tetrabenazine. Tourette's syndrome.

Introducción

La tetrabenazina (TBZ) es una sustancia ampliamente utilizada para el tratamiento de los trastornos del movimiento de tipo hiperkinético, especialmente el corea y la discinesia tardía. Se trata de un agente conocido desde hace varias décadas, pero sólo recientemente se ha introducido de forma comercial en España. En el presente trabajo se revisan sus características farmacológicas, así como los estudios clínicos más importantes.

Desde un punto de vista químico, se trata de un derivado sintético de tipo benzoquinolicina -(SS,RR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1- α]isoquinolin-2-ona-, conocido desde los años cincuenta y originalmente destinado a emplearse como antipsicótico (Fig. 1).

La TBZ es un análogo sintético de la reserpina y otros alcaloides de la *Rauwolfia serpentina*; fue desarrollado en 1956 por los Laboratorios Roche (Ro 1-9569) como un antipsicótico a utilizar en casos de resistencia a la clorpromacina y otros derivados de la fenotiacina [1]. Sus propiedades farmacológicas fueron descritas en primer lugar por Brossi en 1958 y un año después por Quinn et al [2], quienes destacaron que, a diferencia de la reserpina, la TBZ no producía efectos cardiovasculares como bradicardia e hipotensión, lo que se

Instituto de Investigaciones Psiquiátricas. Clínica Padre Menni (Hermanas Hospitalarias). Pamplona, Navarra, España.

Correspondencia

Dr. Manuel Martín Carrasco. Instituto de Investigaciones Psiquiátricas. Clínica Padre Menni (Hermanas Hospitalarias). Joaquín Beunza, 45. E-31014 Pamplona (Navarra).

E-mail

mmartin@clinicapadremenni.org

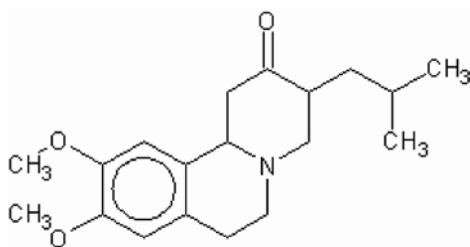


Figura 1. Estructura química de la tetrabenazina.

atribuyó –acertadamente– a que, a diferencia de aquella, no producía una depleción periférica de noradrenalina. Desde entonces se han publicado más de 300 artículos indexados sobre TBZ.

Los primeros trabajos que evaluaban su potencial como antipsicótico fueron prometedores [3] y en 1963 Lingjaerde [4] publicó una completa revisión en la que recogía 21 trabajos clínicos al respecto. No obstante, el desarrollo de fármacos antipsicóticos se centró en los antagonistas dopaminérgicos y la TBZ fue encontrando su lugar en la clínica en el tratamiento de los trastornos del movimiento [5], a partir de la utilización de la reserpina en la enfermedad de Huntington (EH) [6]. No obstante, recientemente se ha postulado de nuevo su empleo como antipsicótico [7].

Farmacocinética

La TBZ se administra habitualmente por vía oral y se absorbe bien a todo lo largo del tubo digestivo. En humanos posee una vida media corta, con gran variabilidad interindividual, baja biodisponibilidad ($0,049 \pm 0,032$) debido a su intenso metabolismo hepático de primer paso [8], y elevada unión a proteínas plasmáticas (83-88%). La reducción del grupo 2-ceto da lugar a dos compuestos, α y β -dihidrotetrabenazina (DTBZ). La relación entre α -DTBZ y β -DTBZ es aproximadamente de 3 a 1, aunque puede variar una enormidad entre individuos. El significado clínico de esta relación se desconoce. La biodisponibilidad de la DTBZ es alta y supera el 80%, y su unión a proteínas plasmáticas es menor que la de la TBZ (44-59%). Los niveles plasmáticos de la DTBZ son superiores a la TBZ, y la vida media, más larga. El área bajo la curva de

este metabolito es 100-200 veces la del compuesto original, presenta un amplio volumen de distribución (670 L) –lo que sugiere una elevada fijación tisular– y su eliminación desde el plasma es de carácter multiexponencial. La vida media de eliminación es moderada, de 6,5 h (rango: 3-9 h). Estas características, unidas al hecho de que la DTBZ, al menos en su forma α , es tan activa farmacológicamente como la TBZ, ha llevado a algunos autores a postular que la DTBZ es el verdadero fármaco, relegando a la TBZ al papel de profármaco [9].

Tras la administración intravenosa de TBZ marcada radioactivamente, el 54% se excreta en orina tras 48 h, en su mayor parte en forma metabolizada, de manera que menos del 2% de la sustancia original aparece en la orina de 24 h [8]. Existen datos de que la DTBZ puede excretarse por la leche y cruzar la placenta. No se ha informado de la aparición de teratogenicidad [10]. Las peculiaridades farmacocinéticas de la TBZ y la DTBZ hacen poco probable la acumulación de la sustancia. A consecuencia de la relativamente corta vida media de la TBZ y de su metabolito activo, no se observa acumulación tras su administración diaria repetida.

Mecanismo de acción

Uno de los mecanismos básicos del funcionamiento neuronal es la regulación de la liberación de los neurotransmisores al espacio intersináptico. Tras su síntesis, los neurotransmisores se almacenan en vesículas secretoras hasta su liberación mediante exocitosis. Este proceso los protege de una degradación metabólica prematura e impide que interfieran con la funcionalidad neuronal, a la vez que permite controlar su concentración en la sinapsis [11].

Los transportadores vesiculares tienen la misión de facilitar a los neurotransmisores el tránsito al interior de las vesículas, como paso previo a la exocitosis. Consisten en estructuras proteicas complejas de 12 dominios, integradas en las membranas de las vesículas intracelulares de las neuronas presinápticas. Hasta el momento, desde un punto de vista genético, se han identificado tres familias de transportadores diferentes –VAT (*vesicular amine transporters*), que incluye a los VMAT (*vesicular monoamine transporter*); VIAAT/VGAT (*vesicular inhibitory amino acid transporter*), y VGLuT (*vesicular glutamate transporter*); al conjunto de ellas se las

denomina VNT (*vesicular neurotransmitter transporter*)– que desempeñan su actividad sobre monoaminas (catecolaminas, serotonina, histamina), acetilcolina, GABA, glicina y glutamato. En la última década han recibido mucha más atención en la bibliografía científica los transportadores de membrana plasmática, dado que numerosas sustancias de interés farmacológico o tóxico actúan a este nivel (p. ej., antidepresivos, cocaína, etc.). Sólo se conocen tres ligandos específicos de los VAT: reserpina, TBZ y ketanserina –de ahí el uso de la TBZ marcada como radioligando en estudios con tomografía por emisión de positrones [12]–. Además de diferenciarse en su función y localización, es notable la diferencia de que los transportadores de membrana utilizan el gradiente de sodio transmembrana para generar un transporte activo, mientras que todos los transportadores vesiculares se ayudan de un gradiente electroquímico generado por una bomba de protones ATP-dependiente (ATPasa-H⁺).

Aunque su mecanismo de acción no está totalmente esclarecido, tanto la reserpina como la TBZ inhiben el VMAT, pero de manera diferente. La reserpina compite directamente con el sustrato, por lo que se cree que se une en el mismo punto que éste al transportador, y lo hace de forma casi irreversible y únicamente cuando se aplica en la cara citoplasmática del transportador [9]. Al parecer, la reserpina comienza siendo transportada de la misma manera que el sustrato, pero debido a su mayor volumen, queda ‘atrapada’ en la estructura proteica, de manera que no puede ser transportada ni liberada con facilidad [13]. Por el contrario, la TBZ parece no interactuar con el lugar de reconocimiento del sustrato porque únicamente dosis muy elevadas de monoaminas llegan a inhibir la fijación de TBZ. Por otra parte, la TBZ no inhibe la fijación de reserpina, lo que sugiere que los sitios de fijación de ambas sustancias son diferentes [10]. Existen varias explicaciones posibles para conciliar estas observaciones. Podría ocurrir que ambos lugares de fijación representen conformaciones distintas de la proteína transportadora, que ocurran en diferentes etapas del ciclo de transporte. Al contrario que la reserpina, que se fija a la porción citoplasmática del lugar de reconocimiento del sustrato, la TBZ se fijaría a la conformación que se orienta a la luz vesicular. Alternativamente, los dos lugares de fijación podrían solaparse, uniéndose la reserpina al sitio de reconocimiento del sustrato de alta afinidad, y la TBZ, a un lugar adyacente [9].

La clonación de ADN complementario mediante expresión funcional ha identificado dos genes VMAT homólogos, aunque distintos, tanto en el hombre como en otras especies de mamíferos. La diferencia más importante entre ambos es su localización, ya que el VMAT1 se encuentra principalmente en células paracrinas y endocrinas (p. ej., la cápsula suprarrenal), mientras que el VMAT2 se localiza principalmente en tejidos neuronales y en el estómago. La reserpina presenta actividad sobre ambos transportadores, mientras que la TBZ ciñe su actividad con preferencia al VMAT2 [13].

Por tanto, la TBZ inhibe de forma reversible el VMAT2 ($K_i \sim 100$ nM), dando lugar a una disminución del almacenamiento de monoaminas (como la dopamina) en las vesículas sinápticas y de su posterior liberación, así como a una potenciación de la degradación de monoaminas en el citoplasma.

Propiedades farmacológicas

Este mecanismo de actuación se traduce en la propiedad farmacológica fundamental de la TBZ, la depleción de monoaminas en el sistema nervioso, que se manifiesta especialmente en los neurotransmisores más importantes: dopamina, serotonina y noradrenalina, sin afectar especialmente a otros tejidos. Sin embargo, la depleción afecta sobre todo a la dopamina [13]. Un estudio de autopsia sobre 18 pacientes con EH reveló que los tratados con TBZ mostraban una depleción generalizada de monoaminas en el núcleo caudado, la amígdala, el hipocampo y el lóbulo temporal, y que la depleción de dopamina era más intensa en el núcleo caudado [14]. Por otra parte, la TBZ muestra también actividad de bloqueo de receptores dopaminérgicos postsinápticos D₂ [15], como puede deducirse de su capacidad *in vitro* para inhibir la unión de la [3H]espiperona a membranas estriales, con una $K_i \sim 2,1 \times 10^6$ [16]. Es posible que ambas acciones puedan participar en los efectos clínicos de la TBZ, aunque la afinidad por los receptores dopaminérgicos es del orden de 1.000 veces menor que la que presenta por el VMAT2. La depleción presináptica y el débil bloqueo postsináptico pueden ser responsables del incremento del *turnover* de dopamina, como sugiere el aumento del metabolito más importante de la dopamina, el ácido homovanílico,

Tabla I. Diferencias farmacológicas entre reserpina y tetrabenazina.

	Tetrabenazina	Reserpina
Receptor	VMAT2	VMAT1 y VMAT2
Lugar de unión	Intravesicular	Citoplasmático
Tipo de inhibición	Reversible	Irreversible
Depleción periférica de monoaminas	No	Sí
Duración de la acción	Horas	Días

en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con EH en tratamiento con TBZ [17].

La experimentación en animales revela que las consecuencias de la actividad farmacológica de la TBZ sobre el sistema nervioso central son similares a las de la reserpina, aunque de menor intensidad y duración: por ejemplo, disminución del nivel de conciencia, disminución de la hiperactividad inducida por cafeína o anfetamina, o de la actividad espontánea, potenciación de los efectos depresores del alcohol y otros sedantes (barbitúricos, benzodiacepinas) sobre el sistema nervioso central, hipotermia, actividad antiemética con bloqueo de la apomorfina, e inhibición de los reflejos de evitación condicionados [2]. La TBZ es similar a la reserpina, pero a diferencia de ésta, carece de un grupo indólico [2]. Ambas sustancias actúan a nivel central sobre el VMAT2, pero la reserpina actúa también sobre el VMAT1 periférico, lo que conduce a una depleción periférica de monoaminas; ello explica la alta incidencia de hipotensión y efectos adversos gastrointestinales, como dolor epigástrico y diarrea. La TBZ tiene una vida media mucho más corta que la reserpina (horas frente a días), con un inicio de acción más rápido y un mecanismo de acción reversible, como se evidencia por la recuperación de los niveles cerebrales de monoaminas horas después de la administración [18] (Tabla I). Estas características hacen que los efectos adversos, si se presentan, desaparezcan rápidamente tras la retirada de la TBZ. Asimismo, los beneficios clínicos desaparecen horas después de cesar la administración del fármaco.

En conclusión, la unión a VMAT, y la depleción de monoaminas, es reversible, tiene una duración de horas y no se modifica con el tratamiento crónico [19].

Estudios más recientes han revelado otros posibles mecanismos de acción de la TBZ, además de los procedentes de los estudios clásicos realizados en las fases iniciales de desarrollo de la molécula. Por ejemplo, recientemente, un estudio de la EH realizado en un modelo animal sobre ratones ha comunicado que la elevación persistente de los niveles de dopamina en el núcleo estriado puede contribuir a la degeneración neuronal inducida por glutamato, de manera que la acción antidopaminérgica de la TBZ podría tener efectos neuroprotectores parciales [20]. Asimismo, se ha observado que la administración repetida de TBZ produce cambios permanentes en la morfología neuronal de la sustancia negra *pars compacta* en ratas sanas, lo que contradice la idea tradicional acerca del efecto reversible de la TBZ y abre la puerta a otros posibles beneficios terapéuticos además de los puramente sintomáticos [21].

Eficacia clínica

La TBZ se ha usado para el tratamiento de diversos trastornos del movimiento de tipo hiperkinético a partir de observaciones clínicas en las fases iniciales de su utilización [22]. A continuación se resumen los datos existentes sobre algunas de las indicaciones más importantes.

Tabla II. Estudios aleatorizados con tetrabenazina (TBZ) para el corea asociado a enfermedad de Huntington.

	Diseño	n	Duración	Dosis de TBZ	Resultado	Evaluación
McLellan et al [17]	Cruzado, placebo	9	2 semanas	200 mg/día	TBZ > placebo	Subjetiva
Jankovic [25]	Cruzado, placebo	19	10 semanas	200 mg/día	TBZ > placebo	Subjetiva
Huntington Study Group [28]	Cruzado, placebo	84	12 semanas	200 mg/día	TBZ > placebo	UHDRS
Frank et al [29]	Paralelo, retirada	30	5 días	–	TBZ > placebo	UHDRS
Brusa et al [30]	Cruzado, aripiprazol	6	12 semanas	100 mg/día	TBZ = aripiprazol	UHDRS

UHDRS: *United Huntington Disease Rating Scale.*

Enfermedad de Huntington

La EH es un trastorno degenerativo hereditario (herencia autosómica dominante), caracterizado por la presencia de trastornos del movimiento (corea), síntomas psiquiátricos y deterioro cognitivo (demencia). El corea se caracteriza por la presencia de contracciones musculares breves o irregulares, no repetitivas o rítmicas, sin propósito, que cambian aleatoriamente de un grupo muscular a otro. En el momento actual, no existe un tratamiento neuroprotector o que modifique el curso de la enfermedad, por lo que las herramientas terapéuticas de que se dispone son de tipo sintomático [23]. En los estados iniciales de la EH, la degeneración de las neuronas estriatales gabérgicas da lugar a hiperactividad del sistema dopaminérgico, por lo que las sustancias con capacidad de bloqueo dopaminérgico D_2 postsináptico (como los neurolepticos) mejoran los trastornos motores.

No obstante, los neurolepticos presentan una serie de efectos adversos particularmente nocivos en estos pacientes, como son la aparición de otras modalidades de trastornos del movimiento (p. ej., parkinsonismo, acatisia o discinesia tardía), a las cuales los pacientes con EH son particularmente sensibles, o la aparición de síntomas afectivos (p. ej., depresión, abulia, apatía) [24].

La TBZ se introdujo para el tratamiento de la EH en 1971; sin embargo, su aprobación para dicha indicación en Estados Unidos se retrasó hasta

el año 2008. En la actualidad se dispone de cinco ensayos clínicos aleatorizados con TBZ (Tabla II). El primer ensayo sobre la eficacia de la TBZ en la EH lo realizaron McLellan et al [17] sobre nueve pacientes, aplicando un diseño cruzado en el que se trató a los pacientes primero con placebo y, posteriormente, con el fármaco activo en dosis que llegaron a 200 mg/día. La mejoría clínica con TBZ fue muy significativa. El estudio de Jankovic [25] incluía pacientes con una variedad de trastornos hipercinéticos, de los que sólo uno presentaba EH, aunque en este caso la mejoría fue muy notable. En España, Giménez-Roldán y Mateo [26] llevaron a cabo un estudio comparado simple ciego con haloperidol sobre 11 pacientes con EH. La mejoría fue superior en el grupo tratado con TBZ, pero sin alcanzar valores significativos.

En el estudio más importante publicado hasta el momento [27], los autores reclutaron 84 pacientes con EH y los asignaron aleatoriamente para ser tratados con TBZ en dosis máxima de 100 mg/día ($n = 54$) o placebo ($n = 30$) a lo largo de 12 semanas. El grupo tratado con TBZ obtuvo una reducción de 5 puntos en la gravedad del corea en la UHDRS –*United Huntington Disease Rating Scale* [28]–, comparado con 1,5 puntos de reducción en el grupo placebo. Una aproximación diferente es la empleada por Frank et al [29] al evaluar la eficacia de la TBZ en un estudio de retirada doble ciego del fármaco de cinco días de duración, realizado sobre una muestra de 30 pacientes en tratamiento a

Tabla III. Eficacia de la tetrabenazina en estudios de pacientes con discinesia tardía.

	Diseño	n	Resultado ^a
Godwin-Austen y Clark [39]	Doble ciego	6	83,3%
Katzamatsuri et al [37]	Simple ciego frente a placebo	24	58%
Kingston [40]	Abierto	6	67%
Asher y Aminoff [41]	Abierto	10	60%
Jankovic [25]	Doble ciego cruzado frente a placebo	4	100%
Jankovic y Beach [31]	Retrospectivo	94 estereotipia 82 distonía	89,2 % 80,5%
Ondo et al [42]	Simple ciego	20	54,2%
Kenney et al [32]	Retrospectivo	149	83,5%

^aPorcentaje de pacientes con moderada o marcada mejoría.

largo plazo. Las puntuaciones en la UHDRS de los pacientes a quienes se les retiró el fármaco aumentaron en 5,3 puntos durante los días uno a tres, sin que se apreciaran efectos adversos graves. Finalmente, el estudio piloto de Brusa et al [30] comparó la eficacia de la TBZ y el aripiprazol en una muestra muy reducida de seis pacientes, sin que aparecieran diferencias entre ambas sustancias.

También son interesantes los estudios abiertos de seguimiento a largo plazo, especialmente los realizados por los grupos del Baylor College of Medicine (Houston, EE. UU.) [31,32] y del Hospital Gemelli (Roma, Italia) [33]. En ambas series se aprecia una mejoría clínica significativa en cerca del 83% de los casos tratados, mientras que en un 7% no se apreciaba mejoría alguna.

Discinesia tardía

El término 'discinesia tardía' se refiere a un grupo de trastornos del movimiento producidos por la utilización de antagonistas dopaminérgicos, típicamente antipsicóticos neurolepticos, aunque otros fármacos como los antieméticos también pueden producirlos (p. ej., metoclopramida). A diferencia de los síndromes extrapiramidales agudos, como las reacciones distónicas agudas, que se caracterizan por su comienzo brusco y su re-

solución tras el cese o disminución de la dosis del agente causante, la discinesia tardía se caracteriza por su inicio tras un período más prolongado de actuación (meses o años). Existen diversos tipos de síntomas incluidos en el síndrome discinético tardío –estereotipias, acatisia, distonía, mioclonía y temblor–, aunque el clínico lo aplica sobre todo a la estereotipia orofaciolingual. La discinesia tardía destaca, dentro de los síntomas extrapiramidales producidos por neurolepticos, por su alta incidencia (5,5% y 3,95% anual para los antipsicóticos de primera y segunda generación, respectivamente) y por su carácter irreversible en muchas ocasiones [34]. Por otra parte, se ha descrito la asociación de la discinesia tardía con la presencia de una psicopatología más grave, deterioro funcional, peor calidad de vida, aislamiento social, menor productividad y menor frecuencia de remisión [35]. La tasa de discinesia tardía se ha asociado a diferentes factores, como la edad, el sexo, el tipo de antipsicótico, el número de años de consumo, la enfermedad de base, y variables relacionadas con la raza, la presencia de antecedentes familiares o determinadas configuraciones genéticas, aunque tanto la etiología como la fisiopatología del trastorno continúan básicamente sin conocerse. En la práctica clínica habitual, el problema de la discinesia tardía es especialmente im-

portante en pacientes psicogerítricos aquejados de enfermedades mentales graves, como esquizofrenia o trastorno bipolar, y sobre todo los que se encuentran en centros residenciales o unidades de larga estancia. En cuanto a la etiología de la discinesia tardía, permanece desconocida, aunque se especula con el papel que puedan desempeñar factores de riesgo como la vulnerabilidad genética, y la disminución de la reserva funcional, a través de mecanismos como el bloqueo prolongado de receptores dopaminérgicos postsinápticos, la hipersensibilidad dopaminérgica postsináptica o la lesión de las interneuronas gabérgicas o colinérgicas del estriado [36].

La TBZ es probablemente la sustancia más efectiva para el tratamiento de la discinesia tardía, aunque la certeza procede principalmente de estudios naturalísticos y con muestras relativamente reducidas (Tabla III). Kazamatsuri et al [37] informaron de la eficacia de la TBZ en 24 pacientes con enfermedad mental grave y crónica, aquejados de discinesia tardía, en un estudio simple ciego controlado con placebo, al comprobar que reducía significativamente la frecuencia de movimientos anómalos de tipo orofacial y lingual, empleando dosis máximas de 150 mg/día. Catorce de los 24 pacientes recibían tratamiento con fenotiacinas o butirofenonas durante el período basal, y en cinco se administraban también fármacos antiparkinsonianos. Asimismo, se apreció una disminución de los movimientos anormales en tronco y extremidades. Aproximadamente dos tercios de los casos experimentaron una mejoría muy notable, que se extinguía a las dos semanas de suspender el fármaco. Posteriormente, el mismo equipo de investigación llevó a cabo un nuevo ensayo comparando TBZ con haloperidol a lo largo de 18 semanas [38]. El haloperidol se mostró más eficaz en la primera parte del estudio, aunque el beneficio clínico se desvanecía hacia la semana 16. Por su parte, la TBZ también produjo un efecto clínico significativo, con una reducción casi completa de la discinesia en dos de los casos estudiados.

Godwin-Austen y Clark [39] publicaron uno de los primeros estudios comparando TBZ en dosis de 100 mg/día en dos tomas y diacepam en seis pacientes con discinesia tardía refractaria secundaria al tratamiento con fenotiacinas. En tres pacientes se apreció una desaparición prácticamente completa de los síntomas, y en dos, una clara mejoría, aunque no superior a la apreciada con diacepam. Asher y Aminoff [41] llevaron a

cabo una revisión de grabaciones de vídeo en 33 pacientes diagnosticados de trastornos del movimiento, de los cuales diez correspondían a discinesia tardía. Las evaluaciones se llevaron a cabo de forma basal, a las tres semanas de una dosis estable con TBZ (dosis máxima de 200 mg/día) y, finalmente, tras otras tres semanas con placebo. Se apreció mejoría en seis de los diez casos de discinesia tardía.

El estudio de Jankovic [25] ya citado sobre 19 pacientes con trastornos hiperkinéticos tratados con TBZ y controlado con placebo incluía cuatro casos con discinesia tardía, y en todos ellos se apreció una mejoría significativa. El mismo grupo de trabajo ha publicado varios estudios sobre el tema, de los que destacaremos tres: dos retrospectivos y uno abierto. El primero de ellos [31] incluía una serie de 176 pacientes con discinesia tardía tratados con TBZ, de los cuales 94 pacientes con estereotipia tardía y 82 con distonía tardía. La mayoría de los pacientes experimentaron una mejoría muy favorable en ambos grupos, 89,2% y 80,5%, respectivamente. La respuesta positiva se mantuvo durante todo el período de seguimiento (29 meses de media). En el segundo trabajo [42], los autores estudiaron el efecto de la TBZ en 20 pacientes con discinesia tardía. Los pacientes fueron evaluados, a través de grabaciones mediante la *Abnormal Involuntary Movement Scale* (AIMS) [43], por observadores que desconocían la situación anterior o posterior de los pacientes con respecto al tratamiento. Tras 20 semanas de tratamiento con una dosis media de TBZ de 57,9 mg/día, se apreció una mejoría media del 54,2% en la AIMS, según la evaluación de los observadores, y del 60,4% según la autoevaluación de los pacientes. El tercer trabajo [44], de tipo retrospectivo, revisó la evolución de 149 pacientes con discinesia tardía tratados con TBZ durante un período medio de 2,3 años, de los que el 83,5% experimentó una mejoría significativa.

Existen otros trabajos sobre TBZ en pacientes con discinesia tardía, con metodologías diversas, número de casos variable y situaciones clínicas variadas, pero con resultados similares a los expuestos en esta revisión [45-53].

Tics y síndrome de Gilles de la Tourette

El síndrome de Gilles de la Tourette (SGT) es una enfermedad neuropsiquiátrica caracterizada por la presencia de tics motores y verbales, casi inva-

Tabla IV. Eficacia de la tetrabenazina en estudios de pacientes con síndrome de Gilles de la Tourette.

	Diseño	n	Resultado ^a
Sweet et al [45]	Abierto	5	40%
Jankovic [25]	Doble ciego cruzado frente a placebo	1	100%
Jankovic et al [47]	Abierto	9	78%
Jankovic y Rohaidy [49]	Retrospectivo	15	93%
Jankovic y Orman [50]	Retrospectivo	17	94%
Jankovic y Beach [31]	Retrospectivo	47	77%
Paleacu et al [48]	Retrospectivo	9	33%
Kenney et al [32]	Retrospectivo	92	77%
Kenney et al [51]	Retrospectivo	77	83%

^a Porcentaje de pacientes con moderada o marcada mejoría.

riablemente acompañados de trastornos psiquiátricos (p. ej., trastorno obsesivo-compulsivo o trastorno por déficit de atención/hiperactividad) y alteraciones del comportamiento. Se denomina tic a la presencia de una alteración del movimiento o la vocalización repetitiva, no rítmica, estereotipada, que afecta a un número limitado de grupos musculares. En base a estudios experimentales y de neuroimagen, su etiología se relaciona con una hiperactividad dopaminérgica a nivel central, lo que resulta coherente con la eficacia demostrada en su tratamiento por los fármacos neurolepticos (haloperidol, pimocida, tiaprida), como se apreció por primera vez en los años sesenta. Otros abordajes terapéuticos son el empleo de sustancias antinoradrenérgicas (clonidina o guanfacina), antiepilépticos (topiramato, levetiracetam), baclofeno o inyecciones de toxina botulínica [44].

Desde el primer informe de la eficacia de la TBZ en el SGT, publicado por Sweet et al [45] en 1974, numerosos estudios han confirmado la eficacia de la TBZ en este tipo de patología, evitando el riesgo de aparición de discinesia tardía o de ganancia de peso [46], aunque por desgracia todavía no contamos con estudios doble ciego controlados con placebo en muestras adecuadas (Tabla IV). No

obstante, la TBZ puede ser más eficaz en la EH y en la discinesia tardía que en los tics [33]. También hay que señalar que, en población adolescente, las dosis necesarias de TBZ pueden ser mayores.

En un estudio abierto [47] se administró TBZ a nueve pacientes con SGT refractario; se apreció una mejoría marcada y duradera en cuatro pacientes, mientras que en tres casos la mejoría se consideró únicamente como leve, y en dos no se apreció mejoría alguna o fue mínima. Otros trabajos del mismo grupo con metodología de tipo abierto o retrospectivo y muestras reducidas han obtenido resultados similares [32,49,50]. Paleacu et al [48] efectuaron un estudio retrospectivo sobre 118 pacientes con trastornos del movimiento tratados con TBZ, sobre un período medio de dos meses, con una dosis media de 76 mg/día. De los nueve pacientes incluidos con SGT, sólo dos experimentaron una mejoría clínica significativa.

Los datos más relevantes sobre la eficacia de la TBZ en los pacientes con SGT provienen de dos estudios retrospectivos realizados por el grupo del Baylor College of Medicine. En el primero de ellos, Kenney et al [32] revisaron las historias clínicas de 92 pacientes tratados con TBZ por cua-

dros de tics y encontraron que la mayoría de los pacientes (76,7%) habían experimentado una moderada o marcada mejoría, sin que la eficacia de la respuesta disminuyera con el tiempo (77,8%). En el segundo, Kenney et al [51] administraron TBZ a 354 pacientes, de los cuales 77 presentaban SGT. La duración media de los síntomas era de 10,2 meses; la edad de inicio, de 14,8 años, y el sexo, masculino en el 75% de los casos. El período medio de seguimiento fue de dos años y la dosis de TBZ osciló entre 6 y 125 mg/día. La mayoría de los pacientes (83,1%) obtuvo una disminución moderada o marcada de los síntomas motores y una mejoría funcional, con mantenimiento de ésta a lo largo del período de seguimiento.

Otros trastornos del movimiento

La TBZ se ha empleado en toda una variedad de trastornos del movimiento, como mioclonía medular [52], distonías (p. ej., síndrome de Meige) [25,48,53] o hemibalismo [54]. Sin embargo, se reconoce generalmente que resulta más eficaz en el tratamiento del corea –con independencia de su etiología–, la discinesia tardía y los tics, y especialmente en las dos primeras entidades [55].

Utilización clínica

Seguridad y efectos adversos

Existen numerosos datos sobre la seguridad y aparición de efectos adversos en la administración de TBZ, dado que la actitud seguida habitualmente tanto en la clínica como en los estudios es aumentar la dosis hasta la aparición de efectos adversos mientras no se produzca una mejoría muy significativa o la desaparición de los síntomas, teniendo en cuenta que debido a la vida media relativamente baja de la TBZ, los efectos adversos se controlan fácilmente con el ajuste de dosis.

La disminución de la neurotransmisión monoaminérgica inducida por la TBZ es la responsable de la mayoría de los efectos secundarios, que pueden experimentar aproximadamente un 50% de los pacientes tratados. Los más comunes son: somnolencia (25%), parkinsonismo (15%), depresión (7%), acatisia (7%) y, en menor grado, insomnio, aunque, como se ha comentado, todos son reversibles. En un estudio doble ciego reali-

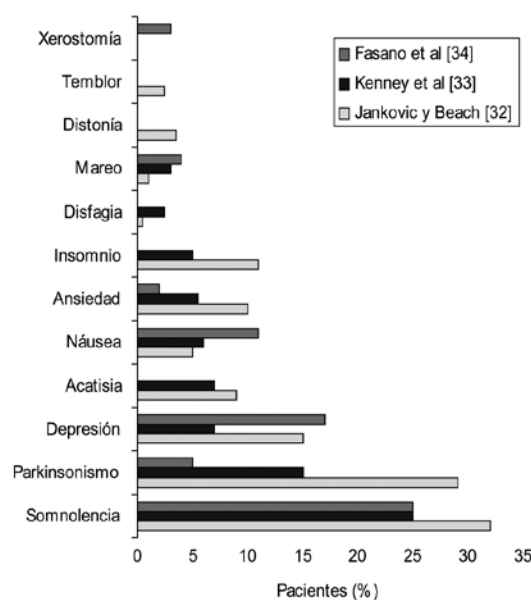


Figura 2. Porcentaje de efectos adversos en tratamientos prolongados con tetrabenazina.

zado recientemente en pacientes con EH [27], el 70% de los pacientes en el grupo de placebo y el 91% en el grupo de TBZ experimentaron al menos un efecto adverso. En este grupo se registraron cuatro retiradas del estudio a causa de efectos adversos (7,4%), mientras que en el grupo de placebo no se registró ninguna. En otros trabajos, los porcentajes de retirada por este motivo oscilan entre el 3% [33] y el 17% [32].

Es importante tener en cuenta la experiencia derivada de los estudios a largo plazo (Fig. 2). A pesar de una experiencia clínica tan prolongada, con más de 20 años de exposición a la TBZ en algunos pacientes, no se ha comunicado ningún caso de discinesia tardía. Pueden aparecer otros síntomas extrapiramidales, como distonía aguda [56], pero menos frecuentemente que con los neurolépticos clásicos y se controlan con facilidad añadiendo fármacos dopaminérgicos. Los pacientes ancianos son más propensos a presentar síntomas extrapiramidales, mientras que los jóvenes, aunque toleran mejor dosis más altas de TBZ, son más propensos a presentar insomnio y depresión [55]. No se han encontrado diferencias en las tasas de efectos adversos según los diferentes diagnósticos de los pacientes tratados con TBZ. Hay

que destacar que el riesgo de depresión es más importante en sujetos con antecedentes depresivos [57]; así, se han descrito dos casos de suicidio en pacientes con EH poco después del inicio del tratamiento con TBZ [26,27]. Los efectos parkinsonianos y la depresión pueden contrarrestarse con el ajuste de dosis o añadiendo agentes anti-parkinsonianos o antidepresivos.

Se ha descrito un caso de intento autolítico mediante la ingesta de 1 g de TBZ, sin que tuviera otra consecuencia que sedación [58]. López del Val et al [9] recogen otros tres casos con ingestas de hasta 2,5 g, sin que se apreciara riesgo letal. Sin embargo, existen otras comunicaciones aisladas de complicaciones potencialmente letales en dosis terapéuticas, incluyendo casos de hipertermia [59], síndrome neuroléptico maligno [60-61] o disfagia [31,60]. Asimismo, se han comunicado dos casos de empleo de TBZ durante el embarazo, sin que aparecieran anomalías fetales [9].

Interacciones farmacológicas

La TBZ y la DTBZ inhiben el citocromo CYP2D6, y aunque la relevancia clínica de este hecho sea escasa, hay que considerar este riesgo potencial al administrar conjuntamente TBZ y sustratos como fluoxetina, paroxetina o antidepresivos tricíclicos. No debe administrarse TBZ junto con inhibidores de la monoaminoxidasa o reserpina, y hay que ser cuidadoso en el uso conjunto con levodopa y otras terapias antiparkinsonianas, ya que atenúa sus efectos. Del mismo modo, hay que ser precavido en el uso simultáneo con fármacos neurolépticos por el riesgo de una disminución excesiva de la transmisión dopaminérgica. La experimentación animal ha mostrado que la difenilhidantoína antagoniza la supresión motora inducida por la TBZ, un efecto específico de esta sustancia, y no de otros antiepilépticos, por razones desconocidas [9,55].

Recomendaciones prácticas

La TBZ se ha empleado en dosis que oscilan entre 25-200 mg/día, aunque el rango más común es de 50-75 mg/día. Se presenta en forma de comprimidos ranurados de 25 mg. El ajuste de dosis debe hacerse de forma lenta y ajustada a cada caso. Puede comenzarse con dosis de 12,5 mg/día por la noche y realizar incrementos de 12,5 mg cada 4-7 días hasta llegar a las dosis que se consideren

eficaces o aparezcan efectos adversos relevantes. La dosis diaria debe repartirse en tres tomas, aunque se ha informado de casos en los cuales la administración en dos tomas diarias resulta satisfactoria desde el punto de vista de la eficacia y la tolerabilidad. Hay que recordar siempre que tanto la eficacia clínica como los efectos adversos son dosisdependientes y que ambos son reversibles con la disminución de la dosis.

La TBZ está indicada en España para su uso en la EH y es probable que, en breve plazo, se autorice también para el tratamiento de la discinesia tardía y el SGT.

Bibliografía

1. Ashcroft G, MacDougall E, Barker P. A comparison of tetrabenazine and chlorpromazine in chronic schizophrenia. *J Ment Sci* 1961; 107: 287-93.
2. Quinn G, Shore P, Brodie B. Biochemical and pharmacological studies of RO 1-9569 (tetrabenazine), a nonindole tranquilizing agent with reserpine-like effects. *J Pharmacol Exp Ther* 1959; 127: 103-9.
3. Lende N. Psychosedative effects of tetrabenazine (RO 1-9569) on hyperactive and disturbed mentally retarded patients. *Dis Nerv Syst* 1960; 21 (Suppl): 118-9.
4. Lingjaerde O. Tetrabenazine (Nitoman) in the treatment of psychosis with a discussion on the central mode of action of tetrabenazine and reserpine. *Acta Psychiatr Scand* 1963; 39 (Suppl 170): 1-190.
5. Dalby MA. Effect of tetrabenazine on extrapyramidal movement disorders. *Br Med J* 1969; 2: 422-3.
6. Lazarte J, Petersen M, Baars C, Pearson J. Huntington's chorea: results of treatment with reserpine. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1955; 30: 358-65.
7. Malik A, Balkoski V. Neurotransmitter depletor tetrabenazine; potential candidate for schizophrenia treatment? *Schizophr Res* 2007; 96: 267-8.
8. Roberts MS, McLean S, Millingen KS, Galloway HM. The pharmacokinetics of tetrabenazine and its hydroxy metabolite in patients treated for involuntary movement disorders. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 29: 703-8.
9. López del Val LJ, López-García E, Martínez-Martínez L, Santos-Lasaosa S. Utilización terapéutica de la tetrabenacina. *Rev Neurol* 2009; 48: 523-33.
10. Mehvar R, Jamali F, Watson MW, Skelton D. Pharmacokinetics of tetrabenazine and its major metabolite in man and rat. Bioavailability and dose dependency studies. *Drug Metab Dispos* 1987; 15: 250-5.

11. Eiden LE. The vesicular neurotransmitter transporters: current perspectives and future prospects. *FASEB J* 2000; 14: 2396-400.
12. DaSilva JN, Kilbourn MR, Mangner TJ. Synthesis of [¹¹C] tetrabenazine, a vesicular monoamine uptake inhibitor, for PET imaging studies. *Appl Radiat Isot* 1993; 44: 673-6.
13. González AM, Walther D, Pazos A, Uhl GR. Synaptic vesicular monoamine transporter expression: distribution and pharmacologic profile. *Brain Res Mol Brain Res* 1994; 22: 219-26.
14. Pearson SJ, Reynolds GP. Depletion of monoamine transmitters by tetrabenazine in brain tissue in Huntington's disease. *Neuropharmacology* 1988; 27: 717-9.
15. Login IS, Cronin MJ, MacLeod RM. Tetrabenazine has properties of a dopamine receptor antagonist. *Ann Neurol* 1982; 12: 257-62.
16. Reches A, Burke RE, Kuhn CM, Hassan MN, Jackson VR, Fahn S. Tetrabenazine, an amine-depleting drug, also blocks dopamine receptors in rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 1983; 225: 515-21.
17. McLellan DL, Chalmers RJ, Johnson RH. A double-blind trial of tetrabenazine, thiopropazate, and placebo in patients with chorea. *Lancet* 1974; 1: 104-7.
18. Schwartz DE, Bruderer H, Rieder J, Brossi A. Metabolic studies of tetrabenazine, a psychotropic drug in animals and man. *Biochem Pharmacol* 1966; 15: 645-55.
19. Thibaut F, Faucheux BA, Márquez J, Villares J, Menard JF, Agid Y, et al. Regional distribution of monoamine vesicular uptake sites in the mesencephalon of control subjects and patients with Parkinson's disease: a postmortem study using tritiated tetrabenazine. *Brain Res* 1995; 692: 233-43.
20. Tang TS, Chen X, Liu J, Bezprozvanny I. Dopaminergic signaling and striatal neurodegeneration in Huntington's disease. *J Neurosci* 2007; 27: 7899-910.
21. Satou T, Anderson AJ, Itoh T, Tamai Y, Hayashi Y, Hashimoto S. Repetitive administration of tetrabenazine induces irreversible changes in locomotion and morphology of the substantia nigra in rats. *Exp Toxicol Pathol* 2001; 53: 303-8.
22. McLellan DL. The suppression of involuntary movements with tetrabenazine. *Scott Med J* 1972; 17: 367-70.
23. Jankovic J. Treatment of hyperkinetic movement disorders. *Lancet Neurol* 2009; 8: 844-56.
24. Bonelli RM, Wenning GK. Pharmacological management of Huntington's disease: an evidence-based review. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 2701-20.
25. Jankovic J. Treatment of hyperkinetic movement disorders with tetrabenazine: a double-blind crossover study. *Ann Neurol* 1982; 11: 41-7.
26. Giménez-Roldán S, Mateo D. Huntington disease: tetrabenazine compared to haloperidol in the reduction of involuntary movements. *Neurologia* 1989; 4: 282-7.
27. Huntington Study Group. Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial. *Neurology* 2006; 66: 366-72.
28. Huntington Study Group. Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. *Mov Disord* 1996; 11: 136-42.
29. Frank S, Ondo W, Fahn S, Hunter C, Oakes D, Plumb S, et al. A study of chorea after tetrabenazine withdrawal in patients with Huntington disease. *Clin Neuropharmacol* 2008; 31: 127-33.
30. Brusa L, Orlacchio A, Moschella V, Iani C, Bernardi G, Mercuri NB. Treatment of the symptoms of Huntington's disease: preliminary results comparing aripiprazole and tetrabenazine. *Mov Disord* 2009; 24: 126-9.
31. Jankovic J, Beach J. Long-term effects of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders. *Neurology* 1997; 48: 358-62.
32. Kenney C, Hunter C, Jankovic J. Long-term tolerability of tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Mov Disord* 2007; 22: 193-7.
33. Fasano A, Cadeddu F, Guidubaldi A, Piano C, Soleti F, Zinzi P, et al. The long-term effect of tetrabenazine in the management of Huntington disease. *Clin Neuropharmacol* 2008; 31: 313-8.
34. Correll CU, Schenk EM. Tardive dyskinesia and new antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry* 2008; 21: 151-6.
35. Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries D, Peng X, Kinon BJ, Tohen M. Tardive dyskinesia and the 3-year course of schizophrenia: results from a large, prospective, naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 1580-8.
36. Margolese HC, Chouinard G, Kolivakis TT, Beauclair L, Miller R. Tardive dyskinesia in the era of typical and atypical antipsychotics. Part 1: pathophysiology and mechanisms of induction. *Can J Psychiatry* 2005; 50: 541-7.
37. Kazamatsuri H, Chien C, Cole JO. Treatment of tardive dyskinesia. I. Clinical efficacy of a dopamine-depleting agent, tetrabenazine. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 27: 95-9.
38. Kazamatsuri H, Chien CP, Cole JO. Long-term treatment of tardive dyskinesia with haloperidol and tetrabenazine. *Am J Psychiatry* 1973; 130: 479-83.
39. Godwin-Austen RB, Clark T. Persistent phenothiazine dyskinesia treated with tetrabenazine. *Br Med J* 1971; 4: 25-6.
40. Kingston D. Tetrabenazine for involuntary movement disorders. *Med J Aust* 1979; 1: 628-30.
41. Asher SW, Aminoff MJ. Tetrabenazine and movement disorders. *Neurology* 1981; 31: 1051-4.
42. Ondo WG, Hanna PA, Jankovic J. Tetrabenazine treatment for tardive dyskinesia: assessment by randomized videotape protocol. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1279-81.
43. Guy W. *Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)*. Rockville, MD: Alcohol, Drug Abuse and Mental Health Administration. National Institute of Mental Health; 1976.
44. Leckman JF. Tourette's syndrome. *Lancet* 2002; 360: 1577-86.

45. Sweet RD, Bruun R, Shapiro E, Shapiro AK. Presynaptic catecholamine antagonists as treatment for Tourette syndrome. Effects of alpha methyl paratyrosine and tetrabenazine. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 31: 857-61.
46. Ondo WG, Jong D, Davis A. Comparison of weight gain in treatments for Tourette syndrome: tetrabenazine versus neuroleptic drugs. *J Child Neurol* 2008; 23: 435-7.
47. Jankovic J, Glaze DG, Frost JD, Jr. Effect of tetrabenazine on tics and sleep of Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurology* 1984; 34: 688-92.
48. Paleacu D, Giladi N, Moore O, Stern A, Honigman S, Baidary S. Tetrabenazine treatment in movement disorders. *Clin Neuropharmacol* 2004; 27: 230-3.
49. Jankovic J, Rohaidy H. Motor, behavioral and pharmacologic findings in Tourette's syndrome. *Can J Neurol Sci* 1987; 14 (Suppl 3): 541-6.
50. Jankovic J, Orman J. Tetrabenazine therapy of dystonia, chorea, tics, and other dyskinesias. *Neurology* 1988; 38: 391-4.
51. Kenney C, Hunter C, Mejía N, Jankovic J. Tetrabenazine in the treatment of Tourette syndrome. *J Pediatr Neurol* 2007; 5: 9-13.
52. Jankovic J, Pardo R. Segmental myoclonus. Clinical and pharmacologic study. *Arch Neurol* 1986; 43: 1025-31.
53. Marsden CD, Marion MH, Quinn N. The treatment of severe dystonia in children and adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 1166-73.
54. Gilligan BS, Wodak J, Veale JL, Munro OR. Tetrabenazine in the treatment of extrapyramidal dyskinesias. *Med J Aust* 1972; 2: 1054-6.
55. Fasano A, Bentivoglio AR. Tetrabenazine. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 2883-96.
56. Burke RE, Reches A, Traub MM, Ilson J, Swash M, Fahn S. Tetrabenazine induces acute dystonic reactions. *Ann Neurol* 1985; 17: 200-2.
57. Kenney C, Hunter C, Mejía N, Jankovic J. Is history of depression a contraindication to treatment with tetrabenazine? *Clin Neuropharmacol* 2006; 29: 259-64.
58. Kidd DW, McLellan DL. Self-poisoning with tetrabenazine. *Br J Clin Pract* 1972; 26: 179-80.
59. Stevens E, Roman A, Houa M, Razavi D, Jaspar N. Severe hyperthermia during tetrabenazine therapy for tardive dyskinesia. *Intensive Care Med* 1998; 24: 369-71.
60. Huang CY, McLeod JG, Holland RT, Elliot C. Tetrabenazine in the treatment of Huntington's chorea. *Med J Aust* 1976; 1: 583-4.