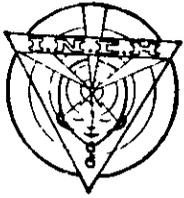


11258



SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE LA COMUNICACION HUMANA  
"DR. ANDRES BUSTAMANTE GURRIA"

8  
29.

"MANEJO NEUROFARMACOLOGICO CON  
ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS EN PACIENTES  
DISFEMICOS"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:  
MEDICO ESPECIALISTA EN  
COMUNICACION AUDIOLOGIA Y  
F O N I A T R I A  
P R E S E N T A :  
DRA. MAGALY VALLE VALENZUELA

26 3525



*[Handwritten signature]*

MEXICO, D. F. INSTITUTO NACIONAL DE FEBRERO DE 1998  
COMUNICACION HUMANA  
"DR. ANDRES BUSTAMANTE GURRIA"  
SECRETARIA DE ENSEÑANZA



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

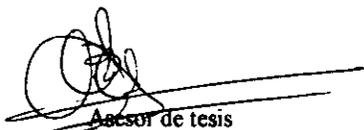
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

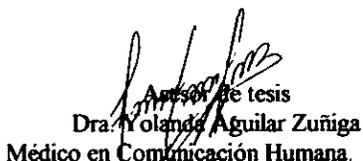
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**INSTITUTO NACIONAL DE LA COMUNICACIÓN HUMANA**  
**“Dr. Andres Bustamante Gurría”**

**“MANEJO NEUROFARMACOLOGICO CON ANTIDEPRESIVOS  
TRICICLICOS EN PACIENTES DISFEMICOS”**



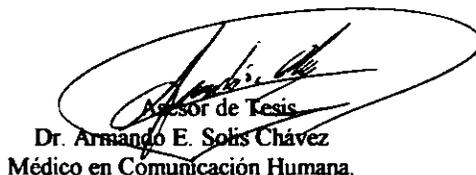
Asesor de tesis  
Dra. Blanca Graciela Flores Avalos  
Médico en Comunicación Humana



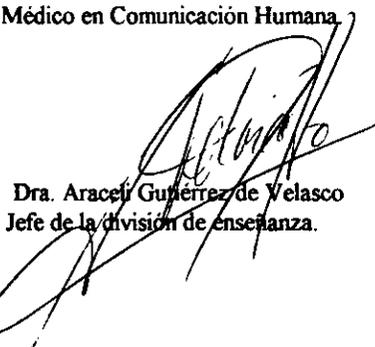
Asesor de tesis  
Dra. Yolanda Aguilar Zuñiga  
Médico en Comunicación Humana.



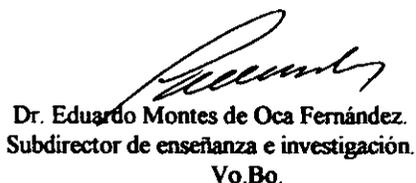
Asesor de tesis  
Dr. Luis Ricardo Vidal Ochoa.  
Médico en Comunicación Humana.



Asesor de Tesis  
Dr. Armando E. Solís Chávez  
Médico en Comunicación Humana.



Dra. Araceli Gutiérrez de Velasco  
Jefe de la división de enseñanza.



Dr. Eduardo Montes de Oca Fernández.  
Subdirector de enseñanza e investigación.  
Vo.Bo.

**México D.F a 30 de Octubre de 1997.**

**A** mis padres con amor y admiración, por su apoyo incondicional que significó un aliciente para mi y por darme la oportunidad de alcanzar esta meta.

**A** mis hermanos por su paciencia, amor y comprensión, y por todos los momentos agradables que hemos pasado juntos.

**A** mis abuelos porque siempre estarán en mi corazón, en especial mi querida María Luisa; una gran maestra y mejor abuela, porque su hermoso recuerdo me guía para apreciar mejor la vida.

**A** mi querido Armando por su apoyo, comprensión y cariño para conmigo.

**A** mis asesores de tesis por su ayuda esencial en la realización de esta tesis; por todo lo bueno que han sabido darme.

**A** todos los médicos adscritos que contribuyeron de uno u otro modo a mi formación; un especial agradecimiento a la Dra. Lupita Leyva y Dr. Héctor Chávez Briseño, gracias por todo.

**U**n reconocimiento especial a los médicos adscritos al servicio de neurofisiología y foniatria por su colaboración para la realización de este trabajo.

## **I N D I C E**

1.- Introducción	2
2.- Antecedentes :	3
De disfemia y pacientes disfémicos	3
Definición	4
Etiología	5
Clasificación	6
Tratamiento.	7
De antidepresivos tricíclicos	9
De Clomipramina	13
3.- Justificación	19
4.- Objetivos.	20
5.- Metas.	21
6.- Hipótesis	22
7.- Material y métodos.	23
8.- Resultados.	26
9.- Discusión.	28
10.- Conclusiones.	29
11.- Bibliografía.	30

## **1.- INTRODUCCIÓN.**

La disfemia es un problema que se encuentra desde tiempos muy remotos, y se cuentan con múltiples y variados reportes en la literatura internacional. Se han considerado un sinfín de probables causas etiológicas, así como alternativas de manejo.

En tiempos mas recientes se ha reforzado la teoría de organicidad de la misma, la cual se ha intentado demostrar en nuestro instituto a través de estudios de mapeo cerebral, a partir de lo cual surgió entre nosotros la inquietud de continuar el proceso de investigación aplicando en esta ocasión el manejo neurofarmacológico con antidepresivos tricíclicos como una opción mas en el tratamiento de dicha enfermedad.

## **2.- ANTECEDENTES.**

### **2.1- De disfemia y pacientes disfémicos:**

Hasta el siglo XIX todo lo relacionado con la disfemia caía en lo anecdótico. Aunque se encuentran reportes escritos donde se hacen descripciones alusivas a este problema por autores tan distinguidos como Galeno, Aristóteles e Hipócrates.

En el siglo XVI Mercurialis vierte algunos conceptos destacados en relación con el manejo, y tres siglos más tarde Diffenbach realiza eventos quirúrgicos intentando resolver este problema (1).

El neuropsiquiatra Samuel T. Orton y Travis en 1930, en un intento de dar un enfoque neurológico, investigan una hipótesis en un grupo de disfémicos con el antecedente de ser zurdos contrariados, según la cual la disfemia se debe a una disfunción cerebral, por competencia interhemisférica al momento de controlar la musculatura del habla.

Años después otros autores proponen otras teorías, como la somatogénica o disdiagnosogénica y la interaccional, realizándose estudios en disfémicos bajo la teoría del condicionamiento operante.(2,3) Dándose gran importancia al factor psicológico desde el punto de vista psicoanalítico y conductual.

A mediados de la década de los setentas se reanuda el énfasis en el estudio de las bases orgánicas del problema, línea que hasta nuestros días continúa, sobretodo por las escuelas norteamericanas.

## **2.2- Definición:**

A través de la historia se han manejado diferentes teorías respecto al origen de la disfermia, al mismo tiempo que los conceptos sobre la misma han variado.

Perelló (1) dice que la disfermia es "Un defecto en la elocución caracterizado por la repetición de sílabas ó palabras ó por paros espasmódicos que interrumpen la fluidez acompañada de angustia".

Herbert (4) señala que la principal característica es una perturbación del ritmo (distribución temporal de los elementos verbales) producida en personas que demuestran reacciones hipertónicas anticipadoras.

Según la OMS (1977) la disfermia es un: "Desorden del ritmo del habla en que los individuos saben exactamente lo que quieren decir, pero son incapaces de decirlo por repeticiones, prolongaciones y cese del sonido en forma involuntaria.(5-8)

### **2.3- Etiología:**

Se sabe no obedece a una sola causa, Perelló para fines prácticos la divide en orgánicas y psicógenas.(1)

Se reconocen factores genéticos, alteraciones en la lateralidad, fallas en la programación espacial, así como inhibición por competencia interhemisférica.(7-11)

Se cuenta con una serie de estudios de investigación acerca de las diferencias que existen entre la actividad eléctrica cerebral de los tartamudos y no tartamudos; en ellas se basa la hipótesis de que la anomalía en cuestión habría que atribuirle a un trastorno cerebral de origen orgánico. Oscilan considerablemente, sin embargo los datos relativos a los porcentajes.(12-18)

las teorías de organicidad demostradas mediante diversos métodos clínicos y neurofisiológicos han encaminado al manejo y al uso de neurofarmacos. Empleándose diversos medicamentos como benzodiacepinas, fenotiacinas, anfetaminas, anticomiciales (carbamazepina, DFH), vitamínicos, con resultados diversos.(17-19)

## **2.4- Clasificación.**

La disfemia se manifiesta por fenómenos espasmódicos y repetitivos al inicio y durante la elocución, que el paciente refiere como bloqueos (a los espasmos) y atoramiento ( a los fenómenos repetitivos).

En un gran porcentaje se acompaña de trastornos motores como tics, temblores y gesticulaciones predominantemente en cara y extremidades superiores, conocidas como sincinesias. Además de diaforesis, hiperhidrosis y otros.

Los problemas psicológicos son variables en grado, predominando la presencia de estados de angustia , ansiedad y temor a hablar en público lo que condiciona un círculo vicioso que a la larga agudiza la disfemia.

Antiguamente se dividía la enfermedad en disfemia iterativa y disfemia espástica. Una de las clasificaciones más utilizadas es la descrita por Perelló(1), la cual se aplica en nuestra institución y la cual fue utilizada en el presente estudio, y que a continuación se detalla:

Disfemia tónico clónica leve.

Disfemia tónico clónica moderada.

Disfemia tónico clónica severa.

Disfemia tónica ó clónica leve.

Disfemia tónica ó clónica moderada.

Disfemia tónica ó clónica severa.

Y de acuerdo al modo de presentación se puede señalar como; iniciales o intermedias.

## **2.5- TRATAMIENTO.**

Se menciona que no es posible establecer un tratamiento adecuado limitándose a un solo aspecto de la disfemia y que el abordaje debe ser multidimensional (15), debiéndose tener en cuenta las características particulares de cada paciente e individualizar la terapia en función de ello.

Se ha recomendado una foniátrica y otra psicológica. La primera cuenta con dos modalidades en cuanto a la atención que el paciente deba prestar a su problema, la primera es tratar de hacer conciencia del problema para que el paciente propositivamente lo evite (método reflexivo). La segunda es el método diversivo en el que el objetivo es distraer al paciente del hecho de tartamudear.

Actualmente aun cuando se mantienen estos abordajes, las teorías de organicidad demostradas mediante diversos métodos clínicos y neurofisiológicos(18) han encaminado el manejo al tratamiento neurofarmacológico, empleándose diversos medicamentos como benzodiacepinas, fenotiacinas, anfetaminas, anticomociales (carbamazepina, DFH), vitamínicos, entre otros con resultados diversos, incluso se reportan practicas terapéuticas mediante acupuntura y aplicación en pliegues vocales de toxina botulinica.(19-21)

Se cuentan con reportes de diferentes autores acerca del tratamiento farmacológico en tartamudos, el cual no ha sido fácil por deficiencias técnicas y metodológicas. Solo algunos investigadores pudieron obtener claros marcadores de fluencia en el habla al final de la medicación a largo plazo. Sustancias como Tiaprida han sido empleadas.

La Tiaprida es una sustancia derivada benzodiazepina con selectivas propiedades antagonistas de receptores dopamina, tiene propiedades ansiolíticas, por mecanismo de acción no central, los resultados sobre el efecto de esta sustancia en la disfemia aun están en discusión.(22)

Otros fármacos utilizados son los antidepresivos entre estos destacan los tricíclicos como la Desimipramina y Clomipramina, Stager y Ludlow reportan un estudio doble ciego en tartamudos adultos manejados durante 5 semanas con estos medicamentos contra grupos control manejados con placebos encontrándose respuestas significativamente importantes de mejoría en la fluencia del habla de estos pacientes, con mejor respuesta a la Clomipramina, aunque solo fueron empleados durante 5 semanas, no se cuentan con reportes de control posterior.(23,24)

## **2.6- De antidepresivos tricíclicos.**

Los antidepresivos clásicos, Desimipramina y protiptilina, son los más potentes para bloquear la captación de norepinefrina y la mayor parte de los antidepresivos son más potentes para bloquear la captación de norepinefrina que de la serotonina. Hasta el momento la evidencia sugiere que la eficacia de los antidepresivos no está en relación con la selectividad o la potencia para el bloqueo de norepinefrina, serotonina o dopamina. (25)

Una forma de depresión poco característica, pero al parecer es más frecuente de lo que se creía, es la llamada depresión larvada o enmascarada, que consiste en un grupo de síntomas somáticos, con escasos síntomas depresivos propiamente dichos y que aproximadamente suman el 10% de los pacientes que acuden a todo tipo de médico y por lo general es mal diagnosticada y mal tratada.

Por otra parte puede suceder que estas distonias no sean consideradas como enfermedad.

Los antidepresivos tricíclicos por vía oral se absorben casi en un 100%, al pasar por el hígado se metabolizan en diferente proporción en cada individuo.

La cantidad accesible es bastante menor a la absorbida. Así la Imipramina 50% alcanza la circulación sistémica, modificación hepática que altera la capacidad terapéutica de cada compuesto. Los antidepresivos que contienen aminas terciarias en su cadena sufrirán una desmetilación, produciendo metabolitos activos, por ejemplo de la imipramina se obtendrá Desimipramina y en el siguiente paso metabólico se producirán los derivados hidroxilados de esta

sustancia (hidroximipramina). los cuales al parecer son activas solo en vitro y dudosamente tienen efecto in vivo.

Estas sustancias se conjugan rápidamente y se eliminan por vía renal. Los niveles plasmáticos más elevados después de la administración oral se encuentran de las 2 a las 4 hrs. (26,27)

La vida media varia de acuerdo a cada individuo y es de 13 a 61 horas para la Desimipramina y de 4 a 17 horas para imipramina.

La administración constante por más de una semana proporciona concentraciones plasmáticas constantes.

En niveles plasmáticos interindividuales se observa una variabilidad importante, que va de 17 a 24 veces en donde los factores genéticos parecen ser más importantes que los medioambientales. Los 3 factores genéticos principales son: A) actividad microsómica hepática, b) distribución en los compartimientos, y c) unión a las proteínas. Es importante mencionar también variaciones entre razas; los negros tienen niveles más elevados que los blancos, también existen variaciones respecto a la edad. Por esto se sugiere la determinación de niveles plasmáticos, con el fin de mantener constante el medicamento para que el cerebro lo tome en el momento que lo necesite. para que los valores plasmáticos sean adecuados, es necesario que el medicamento se estabilice en sangre, y esto se logra después de 7 a 21 días de recibir dosis constantes, hasta este momento se logra un equilibrio entre la cantidad de droga que se ingiere, la que se metaboliza y la que se excreta. Por ejemplo para la imipramina se ha visto buen efecto terapéutico cuando sumamos los niveles plasmáticos con su desmetilado y observamos valores de 225 a 240 ng/ml.

En valores medioambientales, los aspectos mejor estudiados son las interacciones medicamentosas.

Sustancias que modifican los niveles plasmáticos de antidepresivos tricíclicos

a) los barbitúricos y el hidrato de cloral aceleran el metabolismo disminuyendo los niveles plasmáticos., b) En el fumador hay también disminución . c) El metilfenidato y anfetaminas aumentan los niveles, d) Imipramina y butriptilina aumentan los niveles cerebrales de anfetaminas y disminuyen los metabolitos excretados, por lo que el efecto estimulante aumenta. e) Con neurolépticos se elevan los niveles de ADT por disminución en la depuración, además de una inhibición enzimática, los niveles de Desimipramina pueden subir más del doble, produciendo efectos colaterales tóxicos de sobredosificación. f) El alcohol aumenta el efecto sedante, h) los IMAO potencializan el efecto antidepresivo, i) Guanetedina, clonidina y alfa-metil-dopa abaten su capacidad antihipertensiva, j) con propanolol se elevan los niveles de ADT, pero estos antagonizan el efecto beta-bloqueador y antiarrítmico del propanolol.

### **Modo de empleo.**

Deber administrarse bajo un criterio empírico, la guía principal de dosificación serán los efectos terapéuticos y los colaterales. El tratamiento debe iniciarse con dosis bajas; 25 mg de imipramina 2 o 3 veces al día, posteriormente se incrementara la dosis en el lapso de una semana alcanzando una cantidad superior a 100 mg por día hasta que se observen los efectos terapéuticos. El aumento gradual se hace con el fin de disminuir los efectos colaterales. La terapia con dosis suficientes debe prolongarse por lo menos durante 3 semanas, ya que antes de ese periodo no puede conocerse la capacidad terapéutica de estos compuestos. Generalmente se administra una toma cada 8 horas, pero algunos terapeutas recomiendan que cuando los ADT se han dado por más de dos semanas puede utilizarse una sola dosis conjunta por las noches. Cuando se necesite por muchos meses y reciba dosis moderadas, es

recomendable suspender el fármaco dos días a la semana; ejemplo sábados y domingos. Si las dosis son mayores de 100 mg/día puede presentarse síndrome de abstinencia.

Puede darse en niños con disfunción cerebral mínima en cantidades tan bajas como 10 mg/día, obteniendo con ello buen efecto terapéutico; en este caso no actúa como antidepresivo, sino quizás como regulador de la actividad eléctrica cerebral.

#### **Efectos colaterales:**

Los más frecuentes son los vegetativos, están en relación directa con el poder anticolinérgico de cada uno de ellos. Conforme se cronifica el tratamiento estas molestias disminuirán considerablemente.

El aparato digestivo producen: mal sabor de boca, adenitis sublingual, estomatitis, sequedad de la cavidad oral que puede producir pequeñas ulceraciones, candidiasis oral.

## **2.7- De Clomipramina.**

### **Grupo Terapéutico:**

Es un antidepresivo tricíclico que actúa como inhibidor de la reincorporación de noradrenalina y preferentemente de la noradrenalina.(28)

### **Indicaciones:**

- Estados depresivos de etiología y sintomatología diversa.
- Síndromes obsesivo-compulsivos.
- Fobias y ataques de pánico.
- Estados dolorosos crónicos.
- Enuresis nocturna.

### **Farmacocinética:**

#### **Absorción:**

Se absorbe completamente en el tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad sistemática de la clomipramina sin modificar se reduce a un 50% aproximadamente por el metabolismo del primer paso debido a la desmetilclomipramina.

La biodisponibilidad del fármaco no se afecta con la ingestión de alimentos.

La administración por vía oral de dosis diarias constantes de clomipramina, produce concentraciones plasmáticas variables entre pacientes en el periodo de estado que fluctúan entre 20 y 175ng/ml.

**Distribución:**

La fijación proteica de la clomipramina es de un 97.6%. Las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo son del 2% aproximadamente de la concentración en plasma.

**Biotransformación:**

La vía principal de Biotransformación es la dimetilación de la desmetilclomipramina.

**Eliminación:**

Se elimina de la sangre con una vida media de 21 horas (rango: 12 a 36 hrs.) y la desmetilclomipramina en 36 hrs. Cerca de dos terceras partes de una sola dosis de clomipramina se excretan en forma conjugados solubles en agua por la orina y aproximadamente una tercera parte por las heces. Las cantidades de clomipramina intacta y desmetilclomipramina excretadas en la orina son 2 y 0.5% de la dosis administrada respectivamente.

**Características de los pacientes:**

En pacientes de edad avanzada por el reducido aclaramiento metabólico, las concentraciones plasmáticas de cualquier dosis son mas elevadas que en pacientes jóvenes.

**Farmacodinamia:****Mecanismo de acción:**

La actividad terapéutica de la clomipramina, se cree esta basada en su capacidad de inhibir la reincorporación de noradrenalina y serotonina liberadas en la hendidura sináptica, siendo la inhibición de la reincorporación de serotonina el componente dominante de esta actividad.

**Efectos farmacodinámicos:**

La clomipramina actúa en el síndrome depresivo integralmente, incluyendo en particular características típicas como retraso psicomotor, estado de ánimo deprimido y ansiedad. La respuesta clínica generalmente se instaura después de 2 a 3 semanas de iniciar el tratamiento.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad conocida a la clomipramina o cualquiera de los excipientes o sensibilidad cruzada con los antidepresivos tricíclicos del grupo de las dibenzazepinas. No se debe de administrar en combinación con inhibidores de la MAO o en los 14 días antes o después del uso de este tipo de fármacos.

**Reacciones secundarias o adversas:**

Los efectos indeseables que son generalmente transitorios y leves, desaparecen con el tratamiento continuo o la reducción de la dosis.

Y no siempre están relacionados con los niveles del fármaco en plasma o con la dosis.

## **Sistema Nervioso Central:**

- *Efectos psíquicos:*

- Frecuentes: Somnolencia, fatiga sensación de inquietud, aumento del apetito.
- Ocasionales: Confusión, desorientación, alucinaciones, trastornos del sueño.
- Rara vez: Activación de síntomas psicóticos.

- *Efectos neurológicos:*

- Frecuentes: Mareos, temblor, cefaleas, mioclono.
- Ocasionales: Delirios, trastornos del habla, parestesias, hipertonia.
- Rara vez: Convulsiones, ataxia.
- En casos aislados: Cambios electroencefalográficos, hiperpirexia.

- *Reacciones anticolinérgicas :*

- Frecuentes: Sequedad de boca, sudores, estreñimiento, trastornos de la micción.
- Ocasionales: Bochornos, midriasis.

- *Sistema cardiovascular:*

- Ocasionales: Taquicardia sinusal, palpitaciones, hipotensión ortostática, cambios en el ECG clínicamente irrelevantes en pacientes con estado cardíaco normal.
- Rara vez: Arritmias, presión arterial elevada.

- **Tracto gastrointestinal:**

- Frecuente: Nauseas.
- Ocasionales: Vomito, diarrea, anorexia.

- **Hígado:**

- Ocasionales: Elevación de las transaminasas.
- En casos aislados: Hepatitis con o sin ictericia.

- **Piel:**

- Ocasionales: Reacciones cutáneas alérgicas, prurito, fotosensibilidad.
- En casos aislados: edema, pérdida del cabello.

- **Sistema endocrino y metabolismo:**

- Frecuente: Aumento de peso, trastornos de la libido y la potencia sexual.
- Ocasionales: Galactorrea, agrandamiento de los senos.

- **Hipersensibilidad:**

- En casos aislados: Alveolitis alérgica con o sin eosinofilia.

- **Alteración de los sentidos:**

- Ocasionales: Alteraciones en el gusto, acufeno.

- **Otros:**

Los siguientes síntomas ocurren ocasionalmente después de la suspensión abrupta del tratamiento o reducción de la dosis Nausea, vomito, dolor abdominal, diarrea, insomnio, cefalea, nerviosismo, ansiedad.

La clomipramina tiene interacciones medicamentosas inhibiendo o potencializando el efecto con bloqueadores neuroadrenérgicos, drogas simpaticomiméticas, Depresivos del SNC, anticolinérgicos y quinidina.

**Dosis:**

La dosis y el modo de empleo se adaptaran individualmente al cuadro clínico del paciente.

En principio se intentara obtener un efecto optimo con la dosis mas baja posible y se aumentara cuidadosamente la dosificación.(28)

**Vía de administración:**

Oral.

**Incompatibilidades farmacéuticas:**

Ninguna conocida.

### **3.- JUSTIFICACION.**

A nivel médico son pocos los estudios que se han realizado sobre este problema. Los estudios en la mayoría de los casos son de aspectos psicolingüísticos o psicodinámicos.

A nosotros como médicos en comunicación humana nos interesan los aspectos fisiopatológicos de las alteraciones que interfieren con los procesos de la comunicación. Con el objeto de buscar un método de intervención para ofrecerles una alternativa de solución, proponemos un manejo neurofarmacológico con antidepresivos tricíclicos.

#### **4.- OBJETIVOS.**

1. Corroborar la teoría de organicidad de las disfonías mediante estudios electrofisiológicos.
2. Demostrar la mejoría clínica en pacientes con disfonía tratados con antidepresivos tricíclicos.
3. Dar continuidad a planteamientos de estudios previos en relación con la patología en estudio.

## **5.- METAS.**

Sistematizar, en caso de que resulte positivo el estudio, el tratamiento neurofarmacológico como una opción en el manejo integral de los pacientes disfémicos.

Dar pauta para el establecimiento de la clínica de disfémicos en el instituto nacional de la comunicación humana.

## **6.- HIPÓTESIS.**

Recientemente se han reportado hallazgos electrofisiológicos mediante cartografía dinámica y EEG que apoyan la teoría de organicidad de las disfonías, de modo que, las disfonías deberán mejorar clínicamente con el apoyo del tratamiento neurofarmacológico.

## **7.- MATERIAL Y METODOS.**

### **Material**

Se seleccionaron 43 pacientes disfémicos de la consulta externa del servicio de foniatría de este instituto, con diagnóstico de disfemia en cualquiera de sus tipos especificados en el apartado de clasificación. Con una selección aleatoria simple.

#### **criterios de inclusión:**

- Pacientes comprendidos en un rango de edad de 6 a 21 años con diagnóstico de disfemia, sin considerar sexo ni nivel económico.
- Sin patología de lenguaje asociada.

#### **criterios de exclusión :**

- Se excluyeron aquellos pacientes con diagnósticos incompletos.
- Que presentaran alguna patología neurológica demostrable previa al estudio.
- Que hubieran recibido manejo neurofarmacológico por cualquier causa 6 meses previos al estudio.
- Pacientes con uso o dependencia de tóxicos inhalables, solventes o etílicos.

#### **Criterios de eliminación:**

Se eliminaron pacientes que en el primer mes presentaron intolerancia al neurofármaco y pacientes que desertaron antes de concluir el estudio.

De los 45 pacientes incluidos inicialmente 7 fueron excluidos por no cubrir los criterios de inclusión requeridos o por tener alguno de exclusión.

Se eliminaron 2 pacientes por intolerancia al fármaco y 2 pacientes por deserción.

## **Método**

Se realizó un estudio doble ciego, prospectivo y longitudinal.

El diagnóstico de disfemia fue hecha mediante una historia clínica exhaustiva y una exploración del habla donde se observaron fenómenos espasmódicos y/o repetitivos al inicio y/o durante la elocución, en sus cuatro modalidades; espontánea, automática, lectura y canto.

Se dividió al total de pacientes en 2 grupos, mediante una técnica de selección aleatoria simple y a través de un método de doble ciego se instalaron dos tipos de tratamiento, al primer grupo con antidepresivos tricíclicos y el segundo con un placebo, realizándose en ambos grupos una historia clínica neurológica completa previa al inicio del tratamiento.

En el primer grupo se instaló intervención neurofarmacológica con un antidepresivo tricíclico del tipo de la clomipramina a dosis inicial de 12.5 mg., con posteriores incrementos o decrementos de acuerdo a la respuesta clínica obtenida en el paciente (dosis respuesta), durante un tiempo mínimo de 6 meses. Este grupo comprendió 17 pacientes con un rango de edad de 6 a 21 años (+/- 11/12) con una media de 17 años, mediana de 15 años y moda de 21 años. (Cuadro 1)

Al segundo grupo se le manejó con un placebo, bacilos lácticos, acidófilos. Restaurador de la flora intestinal. (Que no tiene ninguna intervención a nivel de Sistema nervioso central), también durante 6 meses. Este grupo comprendió 15 pacientes con el mismo rango de edad que el primer grupo, media de 14

mediana de 14 años y moda de 21 años, por lo que se puede considerar a ambos grupos como homogéneos. (cuadro 2)

Ambos grupos fueron manejados simultáneamente con terapia foniátrica periódica, mediante ejercicios de respiración, relajación y ritmo del habla.

Con evaluaciones periódicas cada mes en los servicios de foniatría y neurología. En el primero para evaluar las modificaciones clínicas en el ritmo del habla, durante la elocución espontánea, automática, lectura y canto, valorándose: articulación, mecánica fonorespiratoria (patrón respiratorio, gastos fonatorio y respiratorio y tiempo máximo de fonación), prosodia, resonancia, fonación, modo de presentación de la disfermia, grado de severidad, movimientos agregados. Y una evaluación final de los mismos al concluir el tratamiento. En neurología para un control neurofarmacológico del paciente; aceptación, reacciones adversas y tolerancia al mismo. Registrándose ambos en el expediente clínico y en una hoja de registro diseñada expresamente.

La interpretación de resultados se llevo a cabo de manera cualitativa, con base a las modificaciones clínicas en el ritmo del habla, considerándose buena cuando en el paciente desaparecieron las alteraciones del ritmo o mejoraron de manera significativa, regular cuando hubo mejoría pero persistían los fenómenos de manera poco frecuente pero demostrable, y mala cuando no presentaron ningún dato de mejoría clínica.

Para edad medidas de tendencia central y porcentaje de distribución por sexo.

## **8.- RESULTADOS.**

De los 32 sujetos incluidos en el estudio, 23 correspondían al sexo masculino (71.8%) y 9 del sexo femenino (28.2%) (gráfica 1). Con una relación hombre/mujer aproximada de 3:1 .

Del total de pacientes 28 refirieron antecedentes familiares de disfemia que corresponde al 87.5% (gráfica 2). En relación con la lateralidad solo 2 pacientes eran zurdos y no se refirieron zurdos contrariados.

El grado de severidad de la disfemia fue 5 severos (4 en el primer grupo y 1 en el segundo), 14 con disfemia moderada (9 en el primer grupo y 5 en el segundo) y 13 con disfemia leve (4 en el primer grupo y 9 en el segundo).

En cuanto al tiempo de evolución fue desde un año (un paciente) hasta 17 años (4 pacientes), encontrándose una relación entre el tiempo de evolución y el grado de severidad en aproximadamente el 85% de los pacientes (28).

En el primer grupo (pacientes que recibieron tratamiento con clomipramina); de 17 pacientes que lo recibieron 10 presentaron un nivel de mejoría bueno (con tres de ellos que en las dos últimas evaluaciones el problema había remitido totalmente y en los 7 restantes se encontraban de manera poco frecuente) (58.9%), 6 pacientes con nivel de mejoría regular igual al 35.1% y solo uno no presentó mejoría (6%) (gráfica 3).

En el segundo grupo (pacientes que recibieron placebo); de 15 pacientes que se incluyeron 2 pacientes presentaron nivel de mejoría bueno (13.3%), 7 nivel de mejoría regular (46.7%), y en 6 no hubo ningún cambio (40%) (gráfica 4).

De acuerdo al grado de severidad de las disfemias y su respuesta al fármaco encontramos que: de 10 pacientes con buena mejoría 2 pacientes tenían disfemia severa 7 moderada y 1 leve, con respuesta regular 7 pacientes de los cuales fueron 2 severas, 2 moderadas y 2 leves y solo un paciente con disfemia leve no presento mejoría. (cuadro 3)

En el grupo con placebo la relación nivel de mejoría, severidad del problema encontramos: 2 pacientes con buena mejoría, los 2 con disfemia leve; 7 pacientes con mejoría regular, 3 con disfemia leve, 3 moderadas y uno severo , y 6 pacientes que no presentaron cambio alguno, de los cuales 4 eran leves y 2 moderadas. (cuadro 4)

Al relacionar comparativamente ambos grupos encontramos que el 25% de los pacientes del grupo de clomipramina con disfemia leve presento buen grado de mejoría comparados con el 22.2%% del grupo control, en las moderadas fue el 77.8% mejoró con neurofármaco contra el 0% del segundo grupo y en los casos de disfemia severa el 50% contra el 0% del grupo placebo. (cuadro 5). Con un porcentaje global de algún grado de mejoría del 94% en el grupo sujeto de estudio contra el 60% del grupo control.

Paciente	Sexo	Edad	Clasificación de Perelló	Tiempo de evolución	Lateralidad	Antecedentes Familiares	Nivel de mejoría
1	M	21	M.	16 años	D	Si	R
2	M	11	M	7 años	D	Si	B
3	M	17	M	9 años	Z	Si	B
4	M	10	M	7 años	D	Si	B
5	F	21	S	15 años	D	Si	R
6	M	21	L	17 años	D	Si	M
7	F	21	S	17 años	D	Si	R
8	M	21	S	10 años	D	Si	B
9	F	10	M	7 años	D	Si	B
10	F	21	L	17 años	D	Si	R
11	M	9	M	2 años	D	No	B
12	M	16	M	9 años	Z	Si	R
13	M	18	L	13 años	D	Si	R
14	M	9	M	6 años	D	Si	B
15	M	20	S	10 años	D	Si	B
16	F	21	M	15 años	D	Si	B
17	M	7	L	1 año	D	Si	B

Cuadro 1. Pacientes con tratamiento neurofarmacológico (clomipramina)

Paciente	Sexo	Edad	Clasificación de Perelló	Tiempo de evolución	Lateralidad	Antecedentes Familiares	Nivel de mejora
1	M	15	L	11 años	D	Si	R
2	M	20	M	14 años	D	Si	M
3	F	9	M	4 años	D	No	R
4	M	15	M	10 años	D	Si	R
5	M	21	M	15 años	D	Si	M
6	M	11	L	4 años	D	Si	R
7	F	21	S	17 años	D	Si	R
8	M	14	M	9 años	D	Si	R
9	M	21	L	6 años	D	Si	M
10	M	11	L	8 años	D	No	M
11	M	21	L	14 años	D	No	M
12	F	21	L	8 años	D	Si	M
13	F	6	L	3 años	D	Si	R
14	M	8	L	2 años	D	Si	B
15	M	12	L	4 años	D	Si	B

Cuadro 2.- Pacientes con tratamiento con placebo. (bacilos lácticos, acidófilos)

Nivel de mejoría	Grado de severidad de la disfemia según Perelló.						Total	
	Leve		Moderada		Severa			
	Pac.	%	Pac.	%	Pac.	%	Pac.	%
Bueno	1	6	7	41.2	2	11.7	10	58.9
Regular	2	11.7	2	11.7	2	11.7	6	35.1
Malo	1	6	0	0	0	0	1	6
<b>Total</b>		<b>23.7</b>	<b>9</b>	<b>52.9</b>	<b>4</b>	<b>23.4</b>		<b>100</b>

Cuadro 3.- Nivel de mejoría por grado de severidad de la disfemia. Grupo de pacientes tratados con clomipramina.

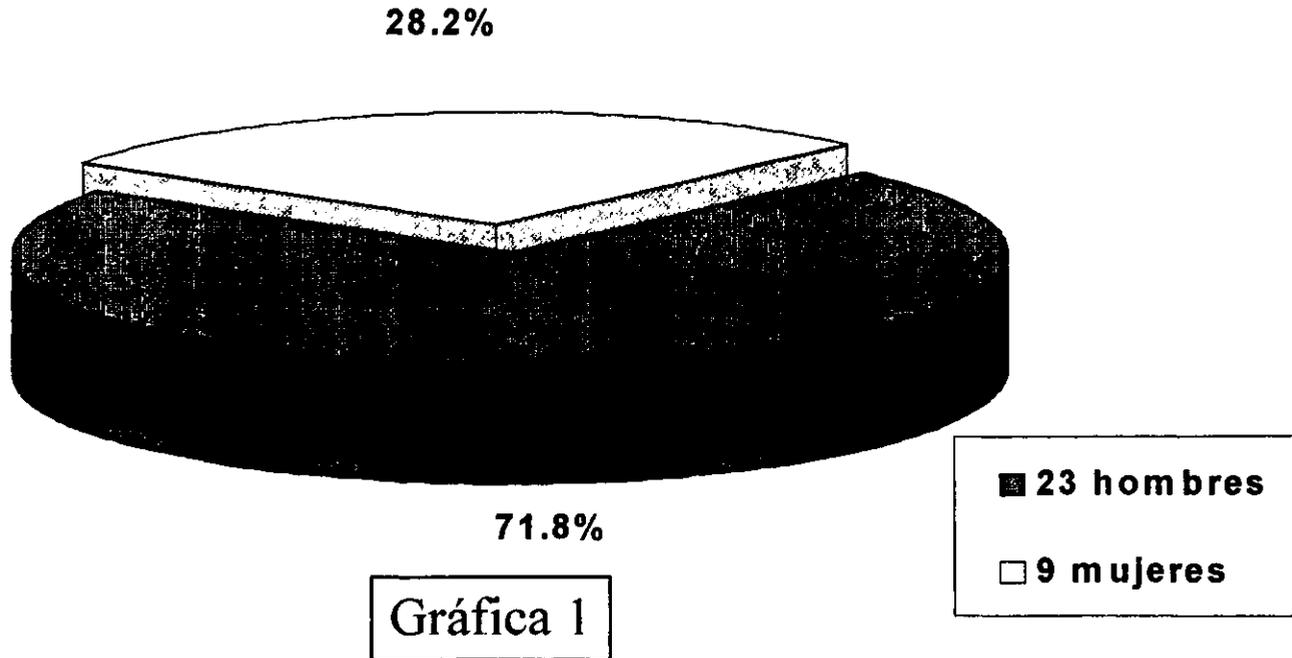
Nivel de Mejoría	Grado de severidad de la disfemia según Perelló.						Total	
	Leve		Moderada		Severa			
	Pac.	%	Pac.	%	Pac.	%	Pac.	%
Bueno	2	13.3	0	0	0	0	2	13.3
Regular	3	20	3	20	1	6.7	7	46.7
Malo	4	26.7	2	13.3	0	0	6	40
<b>Total</b>		<b>60</b>	<b>3</b>	<b>20</b>	<b>1</b>	<b>6.7</b>		<b>100</b>

cuadro 4.- Nivel de mejoría por grado de severidad de la disfemia. Grupo de pacientes tratados con placebo. (bacilos lácticos acidófilos.)

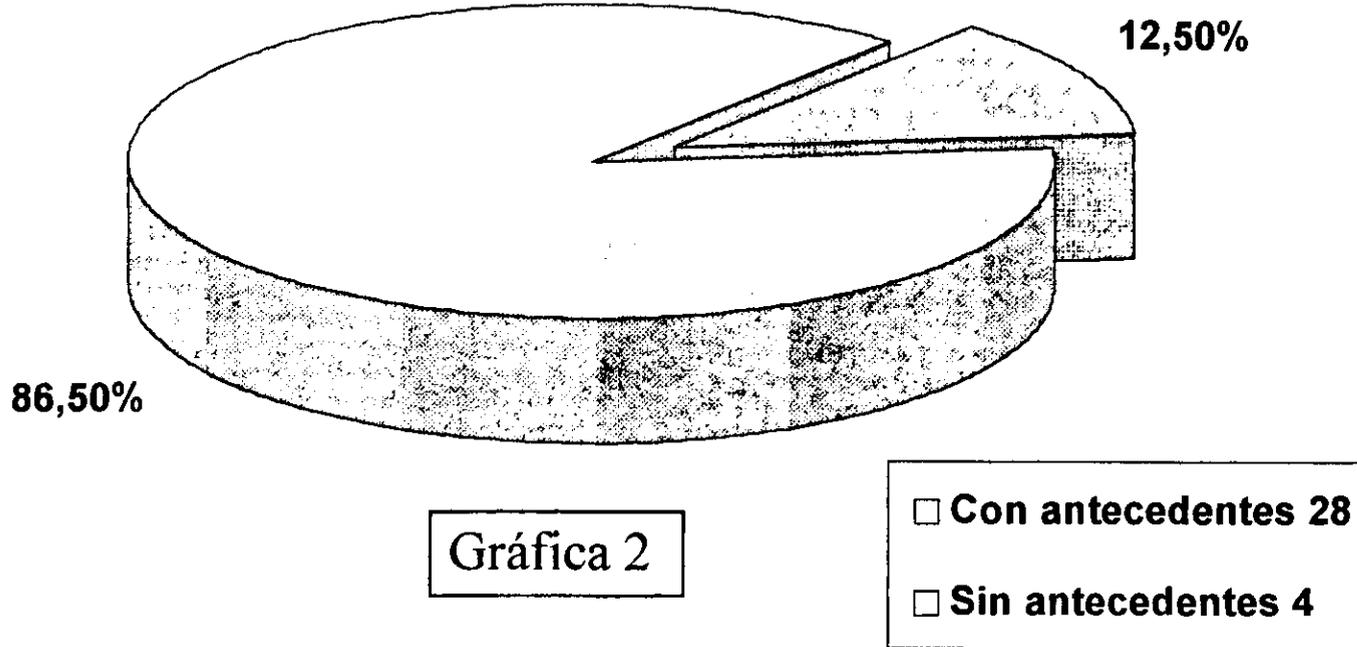
Nivel de Mejoría	Porcentaje de mejoría, según grado de severidad, en ambos grupos.					
	Leves		Moderadas		Severas	
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 1	Grupo 2
Bueno	25%	22.2%	77.8%	0%	50%	0%
Regular	50%	33.3%	11.1%	60%	50%	100%
Malo	25%	44.5%	11.1%	40%	0%	0%
Totales	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Cuadro 5.- Porcentaje de mejoría, comparativo por grupos de tratamiento y según el grado de severidad.

# Distribución por sexo

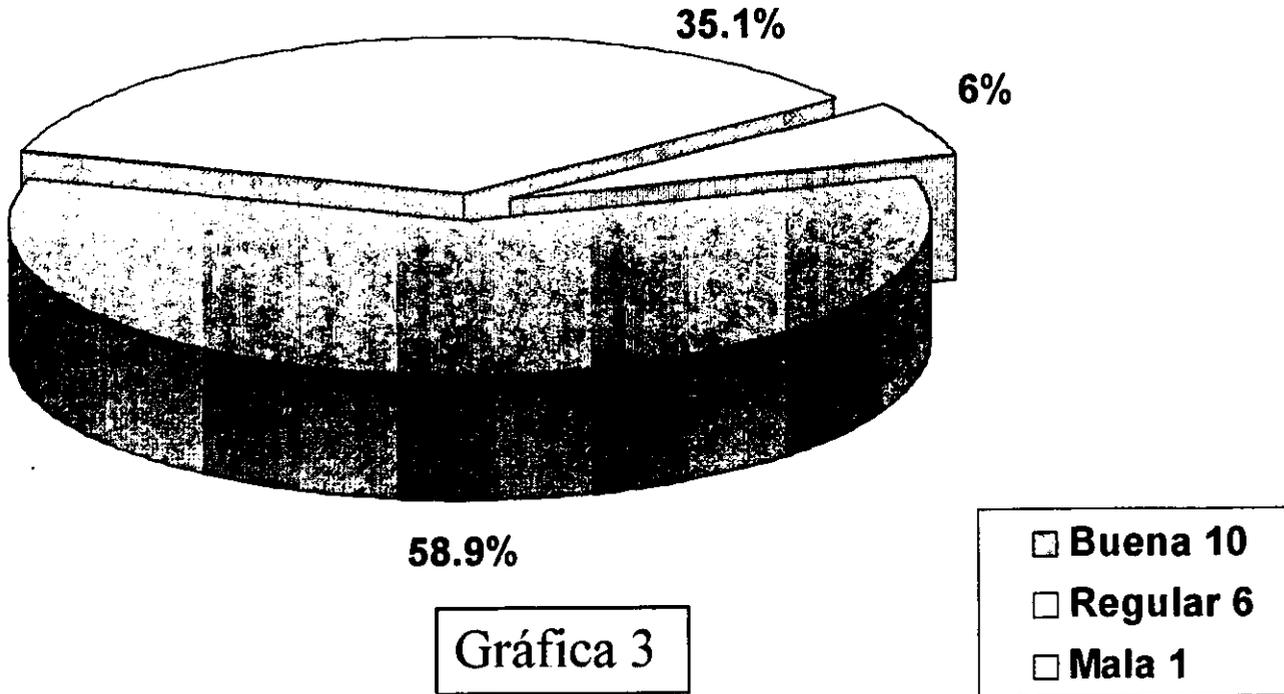


# Antecedentes familiares de disfemia

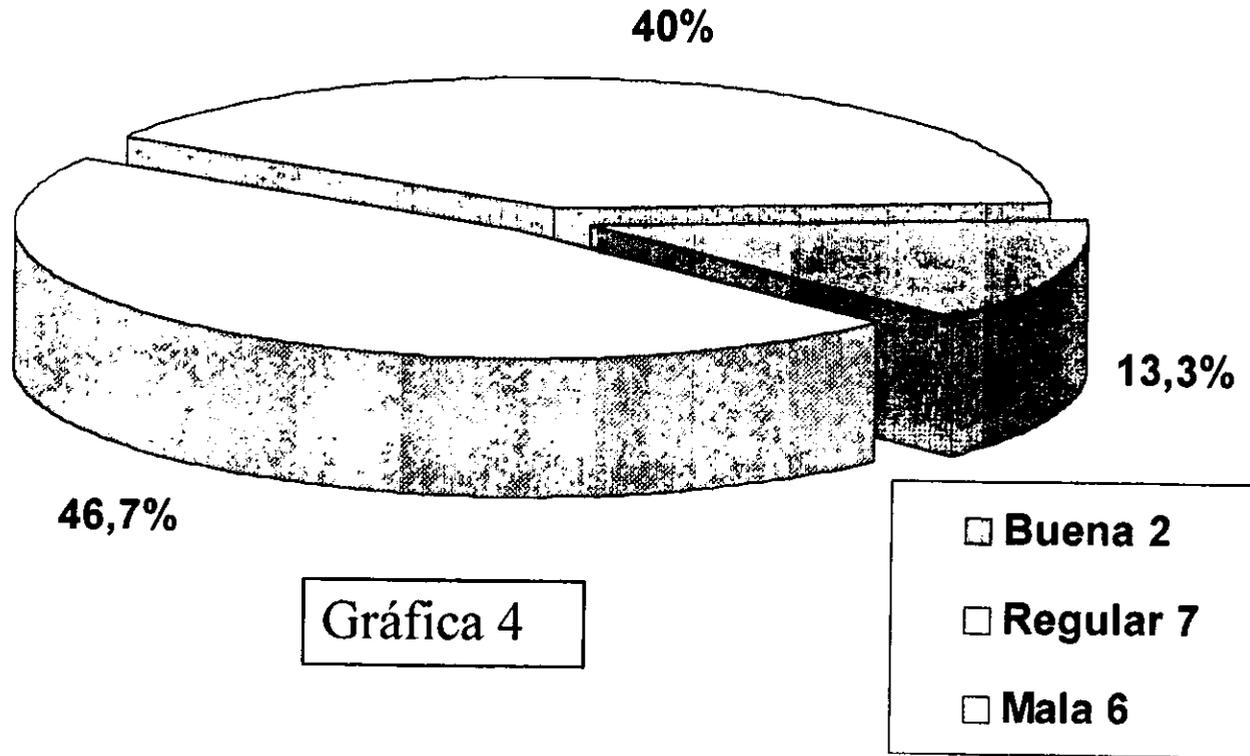


# Nivel de mejoría.

## Pacientes tratados con Clomipramina



# Nivel de mejoría. Pacientes tratados con placebo



## **9.- DISCUSIÓN.**

En este estudio comparativo, encontramos diferencias significativas de la respuesta de la clomipramina en los pacientes disfémicos en relación a los manejados con placebo, que concuerda con lo señalado en un estudio previo hecho en los estados Unidos en donde se reporta mejoría de hasta un 75%.

La severidad de los síntomas iniciales guarda relación importante con el tiempo de evolución del mismo, lo cual se demostró también en nuestro estudio, así mismo se observó una relación entre la respuesta favorable y lo antes señalado a excepción de un paciente con disfemia leve que no mostró mejoría alguna, aunque hay que señalar que el tiempo de evolución en este paciente es de 17 años, y muy probablemente este interviniendo en este caso un factor psicológico más que orgánico.

Consideramos que la mejoría encontrada en nuestro estudio, nos apoya la teoría que la eficacia de la clomipramina es por su mecanismo de acción (bloqueador del sistema de la serotonina) en donde su comportamiento depende de las funciones serotoninérgicas de los nervios terminales, las cuales se originan en los núcleos del rafe en tallo con proyecciones a todo el encéfalo, incluyendo áreas motoras como cerebelo, sustancia negra y núcleos motores del facial y trigémino.

## **10.- CONCLUSIONES.**

En conclusión, podemos señalar que en nuestro estudio se encontró que el manejo neurofarmacológico con antidepresivos tricíclicos, mostró un nivel de respuesta si no buena si aceptable en comparación con el grupo de sujetos manejados con un fármaco sin acción a nivel de SNC, sin llegar a ser concluyente.

Debemos señalar que no se puede catalogar como una acción individual la respuesta al fármaco ya que en ambos grupos se encontró cierto grado de respuesta así como también que en ambos grupos se empleo acciones simultáneas de terapia foniátrica.

Por lo que concluimos que la intervención neurofarmacológica en los pacientes disfémicos se debe de considerar como parte de un manejo multidisciplinario en el que deba de intervenir el neurólogo, psiquiatra, foniatra y psicólogo, englobados en una clínica del paciente disfémico.

## **11.- BIBLIOGRAFÍA.**

- 1.- Perelló, Ponces., Trastornos del habla. Ed. Científica Médica, Barcelona 1991.
- 2.- Ardila A., Neurologüística. Ed. Trillas, México 1984.
- 3.- Hubbard C., et al., Word familiarity syllabic stress pattern and stuttering. J Speech Hear Res Jun. 1994 ; 37(3) : 564-403.
- 4.- Rondal, Seron., Trastornos del lenguaje, Tomo II Ed. Paidos, España 1988.
- 5.- Boyle C.A, et al., Prevalence and healt impact of developmental desabilities in US children. Pediatrics Mar 1994; 37(3) : 399-403.
- 6.- Ardila A., Psicofisiología de los procesos complejos. Ed. Trillas, México 1982
- 7.- Ascoaga J., Los retardos del lenguaje en el niño. Ed. Paidos, Argentina 1987.
- 8.- Editorial., Speech disfluency. The Lancet Mar 1989 ; 1(637) 530-32.
- 9.- Quirós J.B., El lenguaje lectoescrito y sus problemas. Ed. Médico Panamericana, Argentina 1987.
- 10.- Ulbritch., Neurología pediátrica. Ed. Médico Panamericana, Argentina 1987.

- 11.- Duane P.D., Neurobiological correlates of learning disorders. *Journal of Am Acad of Child and Adolescent Psych* 1989 ; 28 : 314-18.
- 12.- Szelag, et al ., Brain lateralization and severity of stuttering in children. *Acta Neurobiol Exp* 1993 ; 53(1) : 263-7.
- 13.- Meyers S.C, et al., Temporal phonemic processing skills in adults stutters. *Hear Res* 1989 ; 32 : 256-64.
- 14.- Rastatter M.P, Dell C., Vocal reaction times of stuttering subjects to tachitoscopically presented concreted and abstract words ; A closer look ar cerebral dominance and lenguaje procesing. *J Speech Hear Res* 1987 ; 30 : 306-10.
- 15.- Strub et al., Analous dominance in sibling stutterers. *Brain and Languaje* 1987 ;30 : 338-50.
- 16.- Kalimowsky et al., Effects of alteration in auditory feed back and speech rate on stuttering frecueny. *Languaje Speech* Jan-March ; 36(Pt1) : 1-16.
- 17.- Kuraev GA et al., Profile of functional interhemisferic assymetry and EEG features of stuttering children. *Fiziol Cheloveka* Jul-Aug 1995;21(4): 36-44.
- 18.- Solis AE, Flores B, Valle M, Mena J; Anomalías en mapeo cerebral de pacientes disfémicos. *An ORL Mex* Jun-Aug 1997; 42(13): 131-34.

- 19.- Marcus A, Schmidt MH ; Possibilities of concomitant drug treatment of stuttering in childhood and adolescence. Z. Kinder Jugend Psychiat Sep1995 ;23(3) :182-94
- 20.- Ashley RC, Kearns M; Results of a traditional acupuncture intervention for stuttering. J Speech Hear Res Jun. 1995 ;38 :572-78.
- 21.- Brin MF, et al ; Laryngeal botulinum toxin injections for disabling stuttering in adults. Neurology Dec 1994 ; 44(12) :2262-6.
- 22.- Rothemberg A, et al ; Use of tiapride on stuttering in children and adolescent. Perceptual and Motor Skills 1994 ; 79 : 1167-70.
- 23.- Stager SH, et al ; fluency changes in persona who stutter following a double blind trial of clomipramine and desimipramine. J Speech Hear Res Jun. 1995 ; 38 :516-25.
- 24.- Gordon Ct, et al ; A Double-bind comparison of clomipramine and desimipramine in the treatment of developmental stuttering. J Clin Psychiatry Jun. 1995 ;56(6) :230-42.
- 25.- Richelson E ; Características farmacológicas del antidepresivo ideal. Mundo Médico Oct 1995 ;XXII (258) :11-24.
- 26.- Uriarte V ; Psicofarmacología 2da Edición Trillas, México 1985.
- 27.- Goodmann G ; Las bases farmacológicas de la terapéutica 8va edición Médica Panamericana 1994 Madrid.

**28.- Ciba-Geigy. Información de productos farmacéuticos. Ed. Información Profesional Especializada 1995, México.**